

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 août 2004 (19.08.2004)

PCT

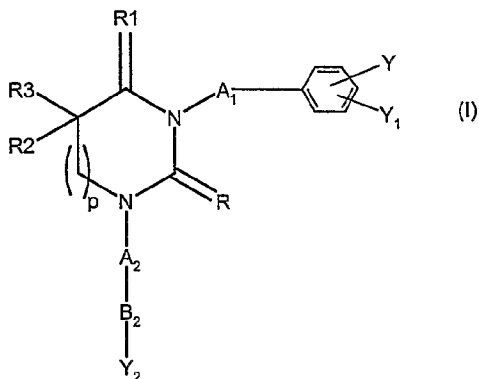
(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/070050 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : **C12Q** (71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/000188 (72) Inventeurs: PATEK, Marcel; 6965 N. Leonardo da Vinci Way, Tucson, AZ 85704 (US). NAIR, Anil; 12936 Salt Cedar Drive, Tucson, AZ 85737 (US). HITTINGER, Augustin; 11, rue Galliéni, F-91430 Igny (FR). NEMECEK, Conception; 65, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). BOND, Daniel; 5113 West Bluejay, Tucson, AZ 85742 (US). HARLOW, Greg; 862 Cypress Drive, Boulder, CO 80303 (US). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). MAUGER, Jacques; 7674 North Andover Street, Tucson, AZ 85704 (US). MALLERON,
- (22) Date de dépôt international : 28 janvier 2004 (28.01.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 03/01098 31 janvier 2003 (31.01.2003) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL CYCLIC UREA DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE OF SAME AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'UREE CYCLIQUE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME INHIBITEURS DE KINASES



(57) Abstract: The invention relates to novel products having formula (I), wherein: p denotes 0 to 2; R and R1 denote O or NH; R2 and R3 denote hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, or R2 and R3, together with the carbon atom to which they are bound, form a carbocyclic or heterocyclic radical, all of said radicals being optionally substituted; A1 denotes a single bond, alkyl, allyl and propynyl; Y and Y1 denote H, OCF₃, S(O)nCF₃, S(O)nAlk, SO₂CHF₂, SO₂CF₂CF₃, -O-CF₂-CHF₂, -O-CHF₂, -O-CH₂-CF₃, SF₅ and SO₂NR₅R₆, whereby R₅ and R₆ are selected from among hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, which are optionally substituted, or R₅ and R₆, together with N to which they are bound, form a heterocyclic radical; A2 denotes Al, CO and SO₂; B2 denotes a heterocyclic radical which is optionally substituted with one or more substituents which are selected from the values of Y₂; Y₂ denotes hydrogen, halogen, hydroxyl, cyano,

alkyl, alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, O-cycloalkyl, S(O)n-alkyl, -S(O)n-alkenyl, -S(O)n-alkynyl, S(O)n-cycloalkyl, -COOR₁₃, -OCOR₁₃, NR₅R₆, CONR₅R₆, S(O)n-NR₅R₆, -NR₁₀-CO-R₁₃, -NR₁₀-SO₂-R₁₃, -NH-SO₂-NR₅R₆, -NR₁₀-CO-NR₅R₆, -NR₁₀-CS-NR₅R₆, -NR₁₀-COOR₁₃, all of said radicals being optionally substituted; and n denotes an integer of between 0 and 2. The aforementioned products are in all the isomeric forms and the salts thereof for use as medicaments.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : dans laquelle p représente 0 à 2, R et R1 représentent O ou NH, R2 et R3 représentent notamment hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical carbocyclique ou hétérocyclique, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, A1 représente simple liaison, alkyle, allyle et propynyle, Y et Y1 représentent notamment H, OCF₃, S(O)nCF₃, S(O)nAlk, SO₂CIIF₂, SO₂CF₂CF₃, -O-CF₂-CIIF₂, -O-CIIF₂, -O-CIIF₂-CF₃, SF₅ et SO₂NR₅R₆ avec R₅ et R₆ choisis notamment parmi hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R₅ et R₆ forment avec N auquel ils sont liés un radical hétérocyclique, A2 représente A1, CO et SO₂, B2 représente un radical hétérocyclique éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les valeurs de Y₂, Y₂ représente notamment hydrogène, halogène, hydroxyle, cyano, alkyle, alkoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -O-alkényle, -O-alkynyle, O cycloalkyle, S(O)n-alkyle, -S(O)n-alkényle, -S(O)n-alkynyle, S(O)n-cycloalkyle, -COOR₁₃, -OCOR₁₃,

[Suite sur la page suivante]

WO 2004/070050 A2



Jean-Luc; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). **PALERMO, Mark**; 6 Prospect Street, Peapack, NJ 07977 (US). **AL-OBEIDI, Fahad**; 6798 N. Corte Calabaza, Tucson, AZ 85704 (US). **FAITG, Thomas**; 206 Falkirk Place, Exton, PA 19341 (US). **STROBEL, Hartmut**; Erlenweg 22, 65835 Liederbach (DE). **RUF, Sven**; Parkstrasse 9, 65439 Florsheim (DE). **RITTER, Kurt**; Gutzkowstrasse 2, 60594 Frankfurt am Main (DE). **EL-AHMAD, Youssef**; 11, avenue de Verdun, F-94000 Créteil (FR). **LESUISSE, Dominique**; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). **BENARD, Didier**; 4, allée du Parc, F-95570 Attainville (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

NOUVEAUX DERIVES D'UREE CYCLIQUE, LEUR PREPARATION
ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME
INHIBITEURS DE KINASES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés
5 d'urée cyclique, leur procédé de préparation, leur
application comme médicaments, les compositions
pharmaceutiques les renfermant et l'utilisation
pharmaceutique de tels dérivés pour la prévention et le
traitement d'affections capables d'être modulées par
10 l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés
d'urée cyclique possédant des effets inhibiteurs pour des
protéines kinases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi
15 notamment être utilisés pour la prévention ou le
traitement d'affections capables d'être modulées par
l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

L'inhibition et la régulation de protéines kinases
constituent notamment un nouveau puissant mécanisme
20 d'action pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs
solides.

De telles affections que peuvent traiter les
produits de la présente demande sont donc tout
particulièrement les tumeurs solides.

25 De telles protéines kinases appartiennent notamment
au groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,
FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PLK, PDGFR, tie2, VEGFR,
AKT, Raf.

On indique particulièrement la protéine kinase IGF1-
30 R (Insulin Growth Factor-1 Receptor).

On indique également la protéine kinase FAK.

On indique également la protéine kinase AKT.

La présente invention concerne ainsi
particulièrement de nouveaux inhibiteurs du récepteur
35 IGF-1R qui peuvent être utilisés pour des traitements en

oncologie.

La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs du récepteur FAK qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

5 La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs du récepteur AKT qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

Le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont clairement insuffisants.

10 Certaines protéines kinases dont notamment IGF-1R (Insulin Growth Factor 1 Receptor) jouent un rôle important dans de nombreux cancers. L'inhibition de telles protéines kinases est potentiellement importante dans la chimiothérapie de cancers notamment pour
15 supprimer la croissance ou la survie de tumeurs. La présente invention concerne donc l'identification de nouveaux produits qui inhibent de telles protéines kinases.

Les protéines kinases participent aux événements de
20 signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différenciation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de l'environnement. En générale, ces kinases appartiennent à deux groupes: celles qui phosphorylent préférentiellement
25 les résidus sérines et/ou thréonine et celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus tyrosines [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Les sérine/thréonine kinases sont par exemple, les isoformes des protéines kinases C [A.C.Newton, J. Biol.
30 Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] et un groupe de kinases dépendantes des cyclines, comme cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Les tyrosine kinases comprennent les récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur au facteur de
35 croissance épidermal (EGF) [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], et des

kinases cytosoliques comme p56lck, p59fyn, ZAP-70 et les kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Des niveaux anormalement élevés d'activité protéine kinase ont été impliqués dans de nombreuses maladies, résultant de fonctions cellulaires anormales. Ceci peut provenir soit directement soit indirectement, d'un dysfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inappropriée de l'enzyme, ou par une sur- ou sous-production de cytokines ou des facteurs de croissance, également impliqués dans la transduction des signaux en amont ou en aval des kinases. Dans tous ces cas, une inhibition sélective de l'action des kinases laisse espérer un effet bénéfique.

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGFI mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 et Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogénique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapports cliniques soulignent le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains :

IGF-I-R est souvent trouvé sur-exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome ...) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate,

poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé *in vitro* comme *in vivo* [Baserga R, 5 Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un 10 phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur *in vivo*. L'expression d'IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-, 15 radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant négatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante *in vitro* et la diminution de la croissance 20 de tumeurs dans les modèles animaux.

Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK (Focal Adhesion Kinase) est également une kinase préférée.

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un 25 rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été 30 montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands 35 extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267(33) :

23439-442 (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14 : 1680-1688 1994 ; Xing et al. 5 Mol. Cell. Biol. 5 : 413-421 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire 10 [Schlaepfer et al. Nature ; 372 : 786-791 1994 ; Schlaepfer et al. Prog. Biophys. Mol. Biol. 71 : 435-478 1999 ; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272 : 13189-13195 1997].

L'activation de FAK peut aussi induire la voie de 15 signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145 : 1461-1469 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette 20 interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91 : 10148-10152 1994 ; Ling et al. J. Cell. Biochem. 73 : 533-544 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les 25 fibroblastes [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16 : 2606-2613 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont 30 suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que 35 p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143 : 1997-2008 1998]. D'autres

auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4 : 413-418 1996). Il a également été démontré
5 que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et
10 ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112 : 2677-91 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons
15 J.T. Nature. 380 : 538-540 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de
20 nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules
25 d'astrocytome humain [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109 : 1787-94 1996 ; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde,
30 du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, et al. Lancet. 342 (8878) : 1024-1025 1993 ; Owens et al. Cancer Research. 55 : 2752-2755 1995 ; Maung K. et al.
35 Oncogene 18 : 6824-6828 1999 ; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230 2000].

La protéine kinase AKT (également connue sous le nom de PKB) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sont impliqués dans une voie de signalisation cellulaire qui transmet des signaux venant de facteurs de croissance
5 activant des récepteurs membranaires.

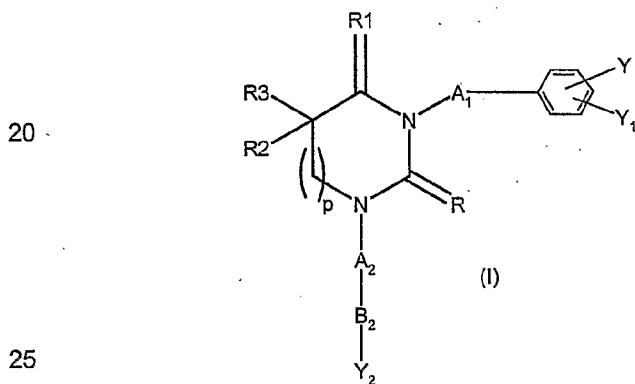
Cette voie de transduction est impliquée dans de multiples fonctions cellulaires: régulation de l'apoptose, contrôle de la transcription et de la traduction, métabolisme du glucose, angiogénèse et
10 intégrité mitochondriale. Identifié d'abord comme un acteur important dans les voies de signalisation insulino-dépendantes régulant des réponses métaboliques, la sérine/thréonine kinase AKT a ensuite été identifiée comme un médiateur jouant un rôle clé dans la survie
15 induite par des facteurs de croissance. Il a été montré qu'AKT pouvait inhiber la mort par apoptose induite par des stimuli variés, dans un certain nombre de types cellulaires et de cellules tumorales. En accord avec ces constatations, il a été montré qu'AKT pouvait, par
20 phosphorylation de résidus sérine donnés, inactiver BAD, GSK3 β , caspase-9, le facteur de transcription Forkhead et activer IKK α et e-NOS. Il est intéressant de noter que la protéine BAD est retrouvée hyper-phosphorylée dans
11 lignées cellulaires humaines tumorales sur 41
25 étudiées. De plus, il a été montré que l'hypoxie modulait l'induction du VEGF dans des cellules transformées par Ha-ras en activant la voie PI3K/AKT et en impliquant la séquence de fixation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) appelé HRE pour « hypox-
30 responsive-element ».

AKT joue un rôle très important dans les pathologies cancéreuses. L'amplification et/ou la surexpression d'AKT a été rapportée dans de nombreuses tumeurs humaines comme le carcinome gastrique (amplification d'AKT1), les
35 carcinomes de l'ovaire, du sein ou du pancréas (amplification et surexpression d'AKT2) et les carcinomes

du sein déficients en récepteurs aux oestrogènes ainsi que les carcinomes de la prostate indépendants des androgènes (surexpression d'AKT3). De plus, AKT est activée constitutivement dans toutes les tumeurs PTEN (-/-), la phosphatase PTEN étant délétée ou inactivée par des mutations dans de nombreux types de tumeurs comme les carcinomes de l'ovaire, de la prostate, de l'endomètre, les glioblastomes et les mélanomes. AKT est également impliqué dans l'activation oncogénique de bcr-abl

10 (Références : Khawaja A., Nature 1999, 401, 33-34; Cardone et al. Nature 1998, 282, 1318-1321 ; Kitada S. et al., Am J Pathol 1998 Jan ; 152(1) : 51-61 ; Mazure NM et al. Blood 1997, 90, 3322-3331 ; Zhong H. et al. Cancer Res. 2000, 60, 1541-1545).

15 La présente invention a donc pour objet les produits de formule générale (I):



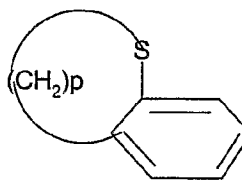
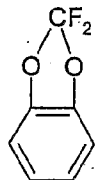
dans laquelle p représente un entier de 0 à 2,
 R et R1 identiques ou différents représentent O ou NH,
 R2 et R3, identiques ou différents représentent
 30 hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle
 et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R2 et R3
 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils
 sont liés un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ces
 radicaux étant constitués de 3 à 10 chaînons et le
 35 radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs
 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR7, tous ces

radicaux étant éventuellement substitués,

A1 représente une simple liaison, un radical alkyle, un radical alkényle ou alkynyle,

- 5 Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un de Y et Y1 est choisi parmi OCF_3 , $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, SF_5 et $-\text{S}(\text{O})\text{n-alkyle}$ et l'autre de Y et Y1 est choisi parmi ces mêmes valeurs et en plus parmi les valeurs suivantes : hydrogène, halogène, hydroxyle,
- 10 alcoxy, nitro, CN, NR_5R_6 , alkyle éventuellement substitué, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués, CF_3 , O-alkényle, O-alkynyle, O-cycloalkyle $\text{S}(\text{O})\text{n-alkényle}$, $\text{S}(\text{O})\text{n-alkynyle}$, $\text{S}(\text{O})\text{n-cycloalkyle}$, carboxy libre, salifié ou estérifié et CONR_5R_6 ,
- 15 ou bien le radical phényle forme avec ses substituants Y et Y1 les radicaux suivants :

20



- avec p représente l'entier 2, 3 ou 4, le radical ainsi formé étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 25 radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués,

- R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R5 et R6 forment avec
- 30 l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant 3 à 10 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR_7 éventuellement substitué,

- A2, identique ou différent de A1, représente les valeurs
- 35 de A1 et CO et SO_2 ,

B2 représente un radical hétérocyclique monocyclique ou

bicyclique saturé ou insaturé renfermant 1 à plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, S, N et NR7, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les
5 valeurs de Y2,

R7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, acyle, S(O)2Alk, S(O)2Aryle, S(O)2hétéroaryle et S(O)2NR5R6,

Y2 représente hydrogène, halogène, hydroxyle, cyano,
10 alkyle, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -O-alkényle, -O-alkynyle, -O-cycloalkyle, -S(O)n-alkyle, -S(O)n-alkényle, -S(O)n-alkynyle, S(O)n-cycloalkyle, COOR13, -OCOR13, NR5R6, CONR5R6, S(O)n-NR5R6, -NR10-CO-R13, -NR10-SO2-R13, NH-SO2-NR5R6, -NR10-
15 CO-NR5R6, -NR10-CS-NR5R6, -NR10-COOR13, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle, alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,

20 tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone, tous les radicaux ci-dessus aryle et hétéroaryle renfermant au plus 10 atomes de carbone,

tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle,
25 alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle, carbocyclique et hétérocycliques ainsi que le cycle formé par R5 et R6 avec l'atome auxquels ils sont liés étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi
30 les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alcoxy, CF3, nitro, aryle, hétéroaryle, -C(=O)-OR9, -C(=O)-R8, -NR11R12, -C(=O)-NR11R12, -N(R10)-C(=O)-R8, -N(R10)-C(=O)-OR9, N(R10)-C(=O)-NR11R12, -N(R10)-S(O)n-R8, -S(O)n-R8, -N(R10)-S(O)n-NR11R12 ou -S(O)n-NR11R12,

35 tous les radicaux aryle et hétéroaryle ci-dessus étant de

plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy et alkylènedioxy,

tous les radicaux cycliques ci-dessus ainsi que le cycle

5 formé par R5 et R6 avec l'atome auxquels ils sont liés étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi oxo et thioxo,

n représente un entier de 0 à 2,

R8 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle,

10 cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkyl-alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle et hétéroarylalkyle,

R9 représente les valeurs de R8 et hydrogène,

R10 représente hydrogène ou alkyle,

15 R11 et R12, identiques ou différents, représentent hydrogène, C3-C6 cycloalkyle, C1-C4 alkyle et phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alcoxy, CF3,

20 nitro, phényle et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

ou bien R11 et R12 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 à 7 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis

25 parmi O, S, N et NR7 et de préférence une amine cyclique, R13, identique ou différent de R5 ou R6, étant choisi parmi les valeurs de R5 ou R6,

étant entendu que les produits de formule (I) sont tels que définis ci-après de a) à d) :

30 a) lorsque p représente l'entier 0, R représente Oxygène, R1 représente Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins représente OCF3 ou Salk, A2 représente simple liaison ou alkyle et B2 représente un radical

35 hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre

imidazolylalkyle

b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins
5 représente OCF₃, SOAlk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente CH₂ et B2 représente un radical hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours
10 substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

c) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins représente S(O)_nAlk, A2 représente une simple liaison et
15 B2 représente un radical hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

d) lorsque p représente un entier de 0 à 2, R et R1
20 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente SO₂Alk ou SO₂NH₂ et l'autre représente NR₅R₆, A2 représente une simple liaison ou alkylène et B2 représente un radical hétérocycle renfermant 5 à 10
25 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas tous deux hydrogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec
30 les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule générale (I) telles que définie ci-dessus dans laquelle p représente un entier de 0 à 2,

35 R et R1 identiques ou différents représentent O ou NH,

- R2 et R3, identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils
- 5 sont liés un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ces radicaux étant constitués de 3 à 10 chaînons et le radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR7, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,
- 10 A1 représente une simple liaison, un radical alkyle, un radical allyle ou propynyle,
- Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un de Y et Y1 est choisi parmi OCF₃, S(O)_nCF₃, S(O)_nAlk, SO₂CHF₂, SO₂CF₂CF₃ et SO₂NR₅R₆ et l'autre de Y et Y1 est choisi
- 15 parmi ces mêmes valeurs et en plus parmi les valeurs suivantes : hydrogène, halogène, hydroxyle, alcoxy, NR₅R₆, alkyle éventuellement substitué, aryle et hétéroaryle éventuellement substitués, CF₃, O-allyle, O-propynyle, O-cycloalkyle, S(O)_n-allyle, S(O)_n-propynyle,
- 20 S(O)_n-cycloalkyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et CONR₅R₆
- avec R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle éventuellement
- 25 substitués ou bien R5 et R6 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant 3 à 10 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR7 éventuellement substitué,
- 30 A2, identique ou différent de A1, représente les valeurs de A1 et CO et SO₂,
- B2 représente un radical hétérocyclique saturé ou insaturé renfermant 1 à plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, S, N et NR7,
- 35 éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les

- valeurs de Y2,
 R7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, phényle, acyle, S(O)2Alk, S(O)2Aryle, S(O)2hétéroaryle et S(O)2NR5R6,
- 5 Y2 représente hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryale, hétéroaryle, O-allyle, O-propynyle, O-cycloalkyle, S(O)n-alkyle, S(O)n-allyle, S(O)n-propynyle, S(O)n-cycloalkyle, COOR9, OCOR8, NR5R6, CONR5R6, S(O)n-R5R6, NHCOR8, NH-
- 10 S(O)nR8 ou NH-S(O)nCF3 ou NH-SO2-NR5R6, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle, alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 15 tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone, tous les radicaux ci-dessus aryale et hétéroaryle renfermant au plus 10 atomes de carbone, tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle,
- 20 alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryale et hétéroaryle, carbocyclique et hétérocycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alcoxy, CF3,
- 25 nitro, aryale, hétéroaryle, -C(=O)-OR9, -C(=O)-R8, -NR11R12, -C(=O)-NR11R12, -N(R10)-C(=O)-R8, -N(R10)-C(=O)-OR9, N(R10)-C(=O)-NR11R12, -N(R10)-S(O)n-R8, -S(O)n-R8, -N(R10)-S(O)n-NR11R12 ou -S(O)n-NR11R12, tous les radicaux aryale et hétéroaryle ci-dessus étant de
- 30 plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et alkylènedioxy,
- n représente un entier de 0 à 2,
- R8 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle,
- 35 cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryale, arylalkyle, hétéroaryle et

- hétéroarylkyle,
R9 représente les valeurs de R8 et hydrogène,
R10 représente hydrogène ou alkyle,
R11 et R12, identiques ou différents, représentent
5 hydrogène, C3-C6 cycloalkyle, C1-C4 alkyle et phényle
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
identiques ou différents choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alcoxy, CF₃,
nitro, phényle et carboxy libre, salifié, estérifié ou
10 amidifié,
ou bien R11 et R12 forment avec l'atome d'azote auxquels
ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 à 7
chaînon renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis
parmi O, S, N et NR7 et de préférence une amine cyclique,
15 étant entendu que les produits de formule (I) sont tels
que définis ci-après de a) à d) :
- a) lorsque p représente l'entier 0, R représente Oxygène,
R1 représente Oxygène, A1 représente une simple liaison
ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que
20 l'un au moins représente OCF₃ ou Salk, A2 représente
simple liaison ou alkyle et B2 représente un radical
hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne
représentent pas l'un hydrogène et l'autre
imidazolylalkyle
- 25 b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent
Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et
Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins
représente OCF₃, SOalk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente
CH₂ et B2 représente un radical hétérocycle
30 éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent
pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle
éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours
substituée par un hydroxamate -CO-NHOH
- c) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent
35 Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et
Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins

représente $S(O)nAlk$, A2 représente une simple liaison et B2 représente un radical hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

d) lorsque p représente un entier de 0 à 2, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente SO_2Alk ou SO_2NH_2 et l'autre représente NR_5R_6 ,

A2 représente une simple liaison ou alkylène et B2 représente un radical hétérocycle renfermant 5 à 10 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas tous deux hydrogène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle p représente un entier de 0 à 2, R et R1 identiques ou différents représentent O ou NH, R2 et R3, identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ces radicaux étant constitués de 3 à 10 chaînons et le radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR_7 , tous ces radicaux étant éventuellement substitués, A1 représente une simple liaison, un radical alkyle, un radical allyle ou propynyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un de Y et Y1 est choisi parmi OCF_3 , $S(O)nCF_3$, $S(O)nAlk$, SO_2CHF_2 ,

SO₂CF₂CF₃ et SO₂NR₅R₆ et l'autre de Y et Y₁ est choisi parmi ces mêmes valeurs et en plus parmi les valeurs suivantes : hydrogène, halogène, hydroxyle, alcoxy, NR₅R₆, alkyle et phényle éventuellement substitué, 5 pyrazolyle et pyridyle éventuellement substitués, avec R₅ et R₆ identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle éventuellement substitués ou bien R₅ et R₆ forment avec l'atome d'azote 10 auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant 3 à 10 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR₇ éventuellement substitué, A₂, identique ou différent de A₁, représente les valeurs 15 de A₁ et CO et SO₂, B₂ représente un radical hétérocyclique saturé ou insaturé renfermant 1 à plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, S, N et NR₇, éventuellement substitués par un ou plusieurs 20 substituants identiques ou différents choisis parmi les valeurs de Y₂, R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle, Y₂ représente hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, 25 alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, hétéroaryle, O-cycloalkyle, S(O)_n-alk, S(O)_n-cycloalkyle, COOR₉, OCOR₈, NR₅R₆, CONR₅R₆, S(O)_n-R₅R₆, NHCOR₈ et NH-S(O)_nR₈, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, 30 tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle, alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone, tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone, 35 tous les radicaux ci-dessus aryle et hétéroaryle renfermant au plus 10 atomes de carbone,

- tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alkynyle, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle, carbocyclique et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
- 5 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alcoxy, CF₃, nitro, phényle, hétéroaryle, -C(=O)-OR₉, -C(=O)-R₈, -NR₁₁R₁₂, -C(=O)-NR₁₁R₁₂, -N(R₁₀)-C(=O)-R₈, -N(R₁₀)-C(=O)-OR₉, N(R₁₀)-C(=O)-NR₁₁R₁₂, -N(R₁₀)-S(O)_n-R₈,
- 10 -S(O)_n-R₈, -N(R₁₀)-S(O)_n-NR₁₁R₁₂ ou -S(O)_n-NR₁₁R₁₂, tous les radicaux aryle et hétéroaryle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et alkylènedioxy,
- 15 n représente un entier de 0 à 2, R₈ représente alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, phényle et phénylalkyle, R₉ représente les valeurs de R₈ et hydrogène,
- 20 R₁₀ représente hydrogène ou alkyle, R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent hydrogène, C₁-C₄ alkyle et phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les
- 25 radicaux hydroxy, alcoxy, CF₃, nitro, phényle et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, ou bien R₁₁ et R₁₂ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 à 7 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR₇ et
- 30 de préférence une amine cyclique, étant entendu que les produits de formule (I) sont tels que définis ci-après de a) à d) :
- a) lorsque p représente l'entier 0, R représente Oxygène, R₁ représente Oxygène, A₁ représente une simple liaison
- 35 ou alkyle, Y et Y₁ identiques ou différents sont tels que l'un au moins représente OCF₃ ou Salk, A₂ représente

simple liaison ou alkyle et B2 représente un radical hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre imidazolylalkyle

5 b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins représente OCF₃, SOAlk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente CH₂ et B2 représente un radical hétérocycle
10 éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

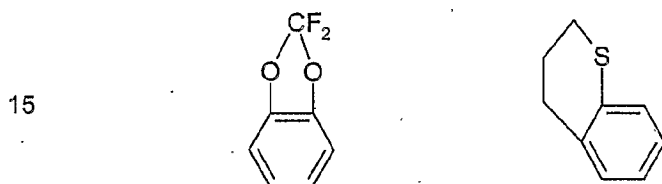
c) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent
15 Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un au moins représente S(O)_nAlk, A2 représente une simple liaison et B2 représente un radical hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué,
20 alors R2 et R3 ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

d) lorsque p représente un entier de 0 à 2, R et R1 représentent oxygène, A1 représente une simple liaison, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un
25 représente SO₂Alk ou SO₂NH₂ et l'autre représente NR₅R₆, A2 représente une simple liaison ou alkylène et B2 représente un radical hétérocycle renfermant 5 à 10 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas tous deux hydrogène,

30 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

35 La présente invention a ainsi pour objet les produits de

formule (I) telle que définis ci-dessus dans laquelle Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un de Y et Y1 est choisi parmi OCF₃, -O-CF₂-CHF₂, -O-CHF₂, -O-CH₂-CF₃, S(O)_nCF₃, -S-CF₂-CF₂-CF₃, -S(O)_n-Alk, -S-Alk-O-Alk, 5 -S-Alk-OH, -S-Alk-CN, -S-Alk-hétérocycloalkyle, -SO₂CHF₂, -SO₂CF₂CF₃, -SO₂NR₅R₆ et -SF₅, avec Alk représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, et l'autre de Y et Y1 est choisi parmi les valeurs suivantes : hydrogène, halogène, nitro, NR₅R₆, carboxy 10 libre ou estérifié et CONR₅R₆, ou bien le radical phényle forme avec ses substituants Y et Y1 l'un des radicaux suivants :



le radical ainsi formé étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement 20 substitués,

les autres substituants desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs définies à la revendication 1 et étant entendu que :

- a) lorsque p représente l'entier 0, R représente oxygène, 25 R1 représente Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente OCF₃ ou Salk, A2 représente simple liaison ou alkyle et B2 représente un radical hétérocycle éventuellement 30 substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre imidazolylalkyle,
- b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente 35 hydrogène et l'autre représente OCF₃, SOalk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente CH₂ et B2 représente un radical

hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

- 5 c) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente S(O)nAlk, A2 représente une simple liaison et B2 représente un radical
- 10 hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les

15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de

20 formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle l'un de Y et Y1 représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi OCF3, S(O)nCF3, S(O)nAlk, SO2CHF2, SO2CF2CF3 et SO2NR5R6 ,

les autres substituants desdits produits de formule (I)

25 étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus étant entendu que :

- a) lorsque p représente l'entier 0, R représente oxygène, R1 représente oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que
- 30 l'un représente hydrogène et l'autre représente OCF3 ou Salk, A2 représente simple liaison ou alkyle et B2 représente un radical hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre imidazolylalkyle,

- 35 b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent

Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente OCF₃, SOalk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente CH₂ et B2 représente un radical
5 hétérocycle éventuellement substitué, alors R₂ et R₃ ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

c) lorsque p représente l'entier 0, R et R₁ représentent
10 Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente S(O)_nAlk, A2 représente une simple liaison et B2 représente un radical hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons
15 éventuellement substitué, alors R₂ et R₃ ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
20 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans
25 laquelle l'un de Y et Y1 représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi S(O)_nCF₃, SOalk, S(O)₂alk, SO₂CHF₂, SO₂CF₂CF₃ et SO₂NR₅R₆,

les autres substituants desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus et
30 étant entendu que les produits de formule (I) sont tels que définis ci-après en a) et b) :

a) lorsque p représente l'entier 0, R et R₁ représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente
35 hydrogène et l'autre représente SOalk, S(O)₂alk ou SO₂NH₂, A2 représente CH₂ et B2 représente un radical

hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

- 5 b) lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente SOAlk ou S(O)2Alk, A2 représente une simple liaison et B2 représente un radical
- 10 hétérocycle aromatique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne sont pas choisis parmi hydrogène, alkyle, arylalkyle, aryle et hétéroaryle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les

15 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de

20 formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle l'un de Y et Y1 représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi S(O)nCF3, SO2CHF2, SO2CF2CF3 et SO2NR5R6 ,

les autres substituants desdits produits de formule (I)

25 étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus et étant entendu que lorsque p représente l'entier 0, R et R1 représentent Oxygène, A1 représente une simple liaison ou alkyle, Y et Y1 identiques ou différents sont tels que l'un représente hydrogène et l'autre représente SO2NH2,

30 A2 représente CH2 et B2 représente un radical hétérocycle éventuellement substitué, alors R2 et R3 ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre une chaîne alkyle éventuellement interrompue par O, S, Nalk toujours substituée par un hydroxamate -CO-NHOH

35 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les

formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :

- le terme 'Hal', "Halo" ou halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

- le terme radical alkyle, alk, Alk ou ALK, désigne
10 un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle,
15 tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux
20 méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de
25 carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényle ou allyle, 1-propényle, n-butényle, i-butényle, 3-méthylbut-2-ényle, n-pentényle, hexényle, heptényle, octényle, cyclohexylbutényle et décényle ainsi
30 que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.

- le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de

carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisis par exemple parmi les valeurs suivantes: éthyne, propyne ou propargyle, butyne, n-butyne, i-butyne, 3-méthylbut-2-yne, pentyne ou hexyne ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkynes, on cite plus particulièrement la valeur propargyle.

- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisis par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical alkoxycarbonyl ou alkyl-O-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus : on peut citer par exemple les radicaux méthoxy- et éthoxycarbonyl.

- le terme radical alkylènedioxy ou -O-alkylène-O- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkylène a la signification indiquée ci-dessus : on peut citer par exemple les radicaux méthylènedioxy et éthylènedioxy.

- le terme alkylsulfinyle ou alkyl-SO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme de préférence 4 atomes de carbone.

- Le terme alkylsulfonyl ou alkyl-SO₂- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme de préférence 4 atomes de carbone.

- le terme alkylsulfonylcarbamoyle ou alkyl-SO₂-NH-C(=O)- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme
5 de préférence 4 atomes de carbone.

- le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio.

10 - le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,

- le terme radical -O-cycloalkyle désigne un radical
15 dans lequel le radical cycloalkyle a la signification indiquée ci-dessus

- le terme radical cycloalkényle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique non aromatique contenant au moins une double liaison et renfermant de 3
20 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclobutényle, cyclopentényle ou cyclohexényle.

- le terme radical cycloalkylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus : ce radical
25 désigne ainsi par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle.

- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de
30 carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou aryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué : on cite
35 par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle,

acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle .

- par radical acyloxy, on entend les radicaux acyl-O- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus : on cite par exemple les radicaux acétoxy ou
5 propionyloxy.

- par radical acylamino, on entend les radicaux acyl-NH- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus.

- le terme radical aryle désigne les radicaux
10 insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle,

On cite plus particulièrement le radical phényle.

- par arylalkyle on entend les radicaux résultant de
15 la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthylèneméthyle.

20 - le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou insaturé (hétéroaryle) constitué au plus de 6 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote
25 ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle,
30 imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, chromanyle, dihydrobenzofuranyle, indolinyle, pipéridinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces
35 radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, pipéridinyle éventuellement substitué, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, 5 pyrazolidinyle, morpholinyle ou thioazolidinyle : on peut citer encore plus particulièrement les radicaux morpholinyle, pyrrolidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués.

- par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les 10 radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

- parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle tel que 2-furyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, pyrrolyle, diazolye, 15 thiazolye, thiadiazolye, thiatriazolye, isothiazolye, oxazolye oxadiazolye, 3- ou 4-isoxazolye, imidazolye, pyrazolye, isoxazolye.

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 20 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle et tétrazolye.

- Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényle tel 25 que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzofurannyle, benzopyrrolyle, benzimidazolye, benzoxazolye, thionaphtyle, indolye, purinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer 30 plus particulièrement les radicaux benzothiényle, benzofurannyle, indolye ou quinoléinyle, benzimidazolye, benzothiazolye, furyle, imidazolye, indolizinyle, isoxazolye, isoquinolinyle, isothiazolye, oxadiazolye, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolye,

pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, quinazolinyle, 1,3,4-thiadiazolyle, thiazolyle, thiényle et groupes triazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué pour les radicaux hétéroaryles.

5 - le terme amine cyclique désigne un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 8 chaînons dans lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote, le radical cycloalkyle ayant la signification indiquée ci-dessus et pouvant renfermer aussi un ou plusieurs
10 autres hétéroatomes choisis parmi O, S, SO₂, N ou NR⁷ avec R⁷ tel que défini ci-dessus, comme exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, indolinyle, pyrindolinyle ou tétrahydroquinoléinyle.

15 Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par
20 exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

25 On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant un groupe hydroxyle tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylène-bis-b-
30 hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexyl-sulfamates et quinate.

Des esters de produits de formule (I)

particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des
5 (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou
10 encore des morpholino-méthylbenzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule
15 (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants :

- parmi les composés de salification, des bases
20 minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la
25 N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

30 - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis
35 par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux

hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-
5 aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxy-carbonyle,
10 cyclobutyloxy-carbonyle, cyclopentyloxy-carbonyle ou cyclohexyloxy-carbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxy-
15 alkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

20 Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les radicaux du type -CONR5R6 tel que défini ci-dessus : on entend aussi les radicaux NCOR6R7 dans lesquels les radicaux R6 et R7
25 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle et notamment les radicaux amino, alkylamino et
30 dialkylamino.

Par radical alkylamino on entend les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou ramifié. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, les radicaux alkyle peuvent
35 être choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus.

Par radical dialkylamino on entend par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino. Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone choisis dans la liste 5 indiquée ci-dessus.

Les radicaux NR5R6 ou NR6R7 peuvent également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridinyle, 10 morpholinyle et pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut 15 également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine. On préfère le sel de sodium.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un 20 radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou 25 organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, 30 tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide 35 méthanedisulfonique, l'acide α , β -éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide

benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisation peut être définie dans son sens large comme l'isomérisation de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane.

10 Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé

15 dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle l'un de Y et Y1 représente un atome d'hydrogène et

20 l'autre est choisi parmi $S(O)nCF_3$, SO_2CHF_2 et $SO_2CF_2CF_3$, les autres substituants desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

25 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que tous

30 les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle définis ci-dessus sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis halogène, cyano, hydroxy, alcoxy, CF_3 , nitro, phényle, carboxy

35 libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou

- amidifié par un radical NR11aR12a, -C(=O)-R9a, -NR11aR12a, -C(=O)-NR11aR12a, -N(R10a)-C(=O)-R9a, -N(R10a)-C(=O)-OR8a, N(R10a)-C(=O)-NR11aR12a, -N(R10a)-S(O)n-R9a, -S(O)n-R9a, -N(R10a)-S(O)n-NR11aR12a ou
- 5 -S(O)n-NR11aR12a,
- tous les radicaux aryle et hétéroaryle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical éthylènedioxy,
- R8a représente hydrogène, alkyle, alkényle, phényle,
- 10 phénylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle,
- R9a représente alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle,
- R10a représente hydrogène ou alkyle,
- 15 R11a et R12a, identiques ou différents, représentent hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi halogène, hydroxy, C1-C4alkyl ou C1-C4alkoxy ou
- 20 bien R11a et R12a forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, morpholinyle, indolinyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, thiazolidinyle et naphtyridyle,
- 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 30 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que p représente l'entier 0, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant chacun l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.
- 35 L'invention a notamment pour objet les produits de

formule (I) telle que définie ci-dessus telle que p représente l'entier 1, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

- 5 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que p représente l'entier 2, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies dans la présente invention.
- 10 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R1 représente 0, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.
- 15 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R représente 0, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.
- 20 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R2 et R3, identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, 25 hétéroaryle et hétéroarylalkyle, éventuellement substitués ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical carbocyclique ou hétérocyclique, ces radicaux étant constitués de 3 à 10 chaînons et le radical 30 hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR7b, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, tous les radicaux ci-dessus étant éventuellement

substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, cyano, hydroxy, alkyle et alcoxy renfermant 1 à 4 atomes de carbone, CF₃, nitro, phényle, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NR_{11b}R_{12b}, -C(=O)-R_{9b}, -NR_{11b}R_{12b} et -C(=O)-NR_{11b}R_{12b},
R_{7b} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle,
R₉ représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle et phényle,
R_{11b} et R_{12b}, identiques ou différents, représentent hydrogène, alkyle, cycloalkyle et phényle ou bien R_{11b} et R_{12b} forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, phénylalkyle, pyridylalkyle et benzothiénylalkyle et thiénylbenzothiénylalkyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alkyle et alcoxy renfermant un à 4 atomes de carbone ou bien R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle ou hétérocycloalkyle de 3 à 6 chaînons renfermant un atome d'azote, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R₂ et R₃ identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, hydroxyalkyle, phénylalkyle, hydroxyphénylalkyle, pyridylalkyle, benzothiénylalkyle, thiénylbenzothiénylalkyle ou bien R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome de

carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle, les autres substituants desdits produits de formule (I) 5 ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R2 et R3 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, hydroxyalkyle, phénylalkyle et hydroxyphényl- 10 alkyle, ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que l'un de 15 R2 et R3 est choisi parmi hydrogène et alkyle, et l'autre de R2 et R3 est choisi parmi toutes les valeurs de R2 et R3 ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, 20 les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R2 et R3 identiques ou différents représentent hydrogène et 25 alkyle, ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

30 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que R2 et R3 identiques ou différents représentent hydrogène et CH3, ou bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de

carbone auxquels ils sont liés un radical cyclopropyle, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de
5 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que A1 représente une simple liaison et A2 est choisi parmi une simple liaison, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux allyle, propynyle, C=O et SO₂, les autres substituants
10 desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie dans la présente invention telle que A1 représente une simple liaison et A2 est
15 choisi parmi une simple liaison, les radicaux alkyle, allyle, propynyle, C=O et SO₂, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de
20 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que A1 représente une simple liaison et A2 est choisi parmi les radicaux alkyle, allyle, propynyle, C=O et SO₂, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

25 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que A1 représente une simple liaison et A2 représente un radical alkyle ou C=O, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs
30 définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que A1 représente une simple liaison et A2 représente C=O, -CH₂-

CH₂- ou -CH₂, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de
5 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que A₁ représente une simple liaison et A₂ représente -CH₂, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de
10 formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y et Y₁ sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical amino et l'autre est choisi parmi -OCF₃, -O-CF₂-CHF₂, -O-CHF₂, -O-CH₂-CF₃,
-SF₅, -S(O)_n-CF₃, -S(O)_n-Alk, -SO₂CHF₂, SO₂CF₂CF₃,
15 -SO₂NH₂, -S-CF₂-CF₂-CF₃, -S-Alk-O-Alk, -S-Alk-OH, -S-Alk-CN, -S-Alk-morpholino, -S-Alk-pyrrolidinyle et -S-Alk-pipérazinyle, les radicaux morpholino, pyrrolidinyle et pipérazinyle étant éventuellement substitué par Alk, avec
20 Alk représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
les autres substituants desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs définies dans la présente invention.

L'invention a notamment pour objet les produits de
25 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y représente un atome d'hydrogène et Y₁ est choisi parmi -OCF₃, S(O)_n-CF₃, S(O)_n-CH₃, SO₂CHF₂ et SO₂NH₂,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

30 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y représente un atome d'hydrogène et Y₁ est choisi parmi -OCF₃, S(O)_n-CF₃ et SO₂CHF₂,

les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y
5 représente un atome d'hydrogène et Y1 est choisi parmi -OCF₃ et S(O)_n-CF₃,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de
10 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y représente un atome d'hydrogène et Y1 est choisi parmi -OCF₃, S-CF₃ et S(O)₂-CF₃,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

15 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle B2 représente un radical hétéroaryle monocyclique ou bicyclique choisi parmi les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, quinolye, azaindolye, 1H-pyrrolo[2,3-
20 b]pyridinyle, quinazolyle, thiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, furazanyle, isoxazolyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, furyle, pipéridyle, thiényle, chroményle, oxochroményle, indolye, pyrrolyle, purinyle, benzoxazinyle, benzimidazolyle, benzofurannyle ces
25 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y2,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies pour les produits de formule (I).

30 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que B2 représente un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux 3- ou 4- pyridyle, 3- ou 4- quinolye,

imidazolyle, thiazolyle, indolyle, pyrazolyle, pyrrolyle, pyrimidyle, purinyle, benzoxazinyle, benzimidazolyle, benzofurannyle ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
5 valeurs de Y2,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que B2
10 représente un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux 4- pyridyle, 4- quinolyle, imidazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, pyrrolyle, pyrimidyle et purinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de
15 Y2,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

Notamment dans les produits de formule (I), B2 représente un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux 3- ou 4-
20 pyridyle, pyrimidinyle, 3- ou 4- quinolyle, azaindolyle, quinazolyle, thiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, furazanyle et isoxazolyle,
ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y2,
25 les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies dans la présente invention.

Notamment dans les produits de formule (I), B2 représente un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux 3- ou 4-
pyridyle, pyrimidinyle, 3- ou 4- quinolyle, azaindolyle
30 et quinazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y2,
les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies dans la présente invention.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) telle que définie dans la présente invention telle que B2 représente les radicaux 4- pyridyle et 4-quinolyle, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-yl éventuellement
5 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y2 définies dans la présente invention, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies dans la présente invention.

Notamment dans les produits de formule (I) de la présente
10 invention, Y2 peut représenter le radical 2-aminopyridine-4-yl dans lequel le radical amino est éventuellement substitué comme indiqué pour le radical NR5R6 tel que défini ci-dessus ou ci-après et dans la partie expérimentale, les autres substituants desdits
15 produits de formule (I) pouvant prendre les valeurs telles que définis dans la présente invention pour lesdits substituants.

Notamment les produits de formule (I) de la présente invention sont tels que Y2 représente hydrogène,
20 halogène, hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, phényle, COOH, COOalk, CONR5R6, NR5R6, -NR10-COOR6, -NR10-CO-R6, -NR10-CS-NR5R6, -NR10-CO-NR5R6 ou -NR10-SO2-R6, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi
25 hydrogène, alkyle, cycloalkyle, phényle et lesradicaux hétéroaryles renfermant 5 à 6 chaînons et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R5 et R6 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical
30 pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou quinazolinyle éventuellement substitués

R10 représente hydrogène ou alkyle,
tous les radicaux ci-dessus alkyle, alcoxy, cycloalkyle et phényle ainsi que le cycle formé par R5 et R6 avec
35 l'atome auxquels ils sont liés étant éventuellement

- substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; alkyle ; alcoxy ; OCF₃ ; CF₃ ; S(O)n-CF₃ ; nitro ; oxo ; thioxo ; OCOAlk ; phényle
- 5 lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy ; -OCOAlk ; ; NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, N(alk)(phénylalkyle), N(Alk)(aminoalkyle) N(Alk)(alkylaminoalkyle)
- 10 N(Alk)(dialkylaminoalkyle ; carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle
- tous les radicaux ci-dessus phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy,...
- tous les radicaux ci-dessus alkyle étant de plus
- 15 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux hétérocycliques saturés ou partiellement insaturés renfermant 4 à 7 chaînons et contenant au moins un atome d'azote N et en plus 0 à 2 autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, N et S,
- 20 tous les radicaux pyrrolidinyle et quinazolinyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par oxo ou thioxo,
- tous les radicaux ci-dessus alkyle et alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de
- 25 carbone,
- tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone,
- les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant les valeurs définies ci-dessus.
- 30 Notamment, R₅ et R₆ peuvent représenter les radicaux hétéroaryles suivants : pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, thiényl, thiazolyle et oxazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,
- Notamment dans les produits de formule (I) de la présente
- 35 invention, les radicaux alkyle peuvent être substitués

par des radicaux hétérocycliques choisis parmi les radicaux suivants : les radicaux thiomorpholine-4-yl, thiazolidine-3-yl, azetidine-1-yl, pipérazinyle, imidazolyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle et
5 azépanyl, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus et notamment par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, hydroxyalkyle, oxo, pyridyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène
10 et le radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, CN, carboxy ou amino, eux-mêmes éventuellement substitués.

On peut citer par exemple les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué par Alk, Alk-OH, pyridyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou
15 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, CN, carboxy ou amino, eux-mêmes éventuellement substitués.; pipéridyle éventuellement substitué par un ou deux Alk ; azépanyl éventuellement substitué par oxo.

20 La présente invention a pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y2 représente hydrogène, halogène, hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, phényle, CONR5R6, NR5R6, -NR10-COOH, -NR10-COOAlk, -NR10-CO-R6, -NR10-CS-NR5R6, -NR10-CO-NR5R6 ou
25 -NR10-SO2-R6,

R5 et R6 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène ; alkyle ; cycloalkyle ; phényle ; pyrimidinyle ; thiényle ; pyridyle ; quinolyle ; thiazolyle éventuellement substitué par un ou deux atomes
30 d'halogène ; pyranne éventuellement substitué par un ou plusieurs OCOAlk ; phényle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino et carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle ;
35 alkyle substitué par phényle lui-même éventuellement

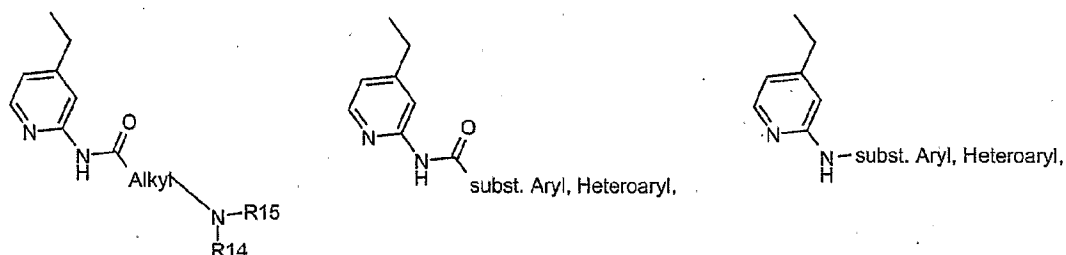
substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle ; alkyle substitué par pipérazinyle lui-même
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi Alk, Alk-OH et pyridyle ; alkyle substitué par imidazolyle ; alkyle substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, N(alk) (phénylalkyle), N(Alk) (aminoalkyle) N(Alk) (alkylaminoalkyle) et N(Alk) (dialkylaminoalkyle) ; alkyle substitué par morpholinyle éventuellement substitué par un ou deux Alk ; alkyle substitué par pyrrolidinyle ; alkyle substitué par pipéridyle lui-même éventuellement substitué par un ou deux Alk ; alkyle substitué par
15 thiomorpholinyle ; alkyle substitué par azetidinye ; alkyle substitué par azépanyle éventuellement substitué par oxo,
ou bien R₅ et R₆ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pyrrolidinyle ; pipéridyle ;
20 pipérazinyle ; morpholinyle ; ou quinazolinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy et phényle lui-même éventuellement substitué par
25 un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy,
les radicaux pyrrolidinyle et quinazolinyle étant de plus éventuellement substitué par oxo ou thioxo,
le radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué
30 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi Alk, Alk-OH et pyridyle,
R₁₀ représente hydrogène ou alkyle,
tous les radicaux ci-dessus alkyle ou Alk et alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6
35 atomes de carbone,
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au

plus 7 atomes de carbone,

tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical choisi parmi CF₃, -OCF₃, nitro et alkylènedioxy,

- 5 les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

Parmi les structures préférées de la présente invention, on peut citer les produits de formule (I) dont les trois structures suivent, dans lesquelles les valeurs de
 10 NR14R15 sont choisies parmi les valeurs de NR5R6 et les valeurs des radicaux Alkyle, Aryl et Heteroaryl sont choisies parmi les valeurs des radicaux alkyle, aryle et hétéroaryle telles que définies ci-dessus et éventuellement substitués comme défini dans la présente
 15 invention.



L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que B2 représente les radicaux 4- pyridyle et 4- quinolye, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
 20 choisis parmi les valeurs de Y2, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

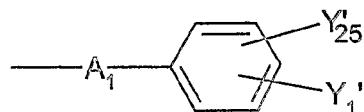
L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y2
 25 représente V1, halogène, hydroxyle, -C(=NH)NH₂, OV1, O-CO-V1, COOV1, COV1, CO-NV1V2, -NV1V2, -NH-CO-V1, -NH-COO-V1, -NH-NH-CO-V1, , -NV1-CO-NV1V2, -NV1-CO-NHV1, -NH-CO-NHV1, -NH-SO₂-NHV1 et -NH-SO₂-V1,

- dans lesquels V1 et V2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle ou un radical hétérocyclique tel que pyridinyle, pyrazolyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, tétrazolyle, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinylalkyle, alkylpipérazinyle, phénylpipérazinyle, thiényle, furannyle, pipéridinyle, méthylpipéridinyle, pyridyle, pyrrolidinyle et pyrrolidinylalkyle,
- 5 tous les radicaux alkyle, phényle et hétérocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, CF₃, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et phényle lui-même éventuellement substitué par un ou
- 15 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy et alcoxy, tous les radicaux phényle et hétérocyclique ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 20 les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par NR₅R₆ avec R₅ et R₆ tels que définis ci-dessus, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.
- 25 L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y₂ représente hydrogène, halogène, alkyle, cycloalkyle, hydroxyle, alcoxy, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle ou phényle, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et
- 30 phényle, tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, C₁-C₄alkyle, C₁-C₄alcoxy, CF₃, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et phényle lui-même éventuellement substitué par
- 35

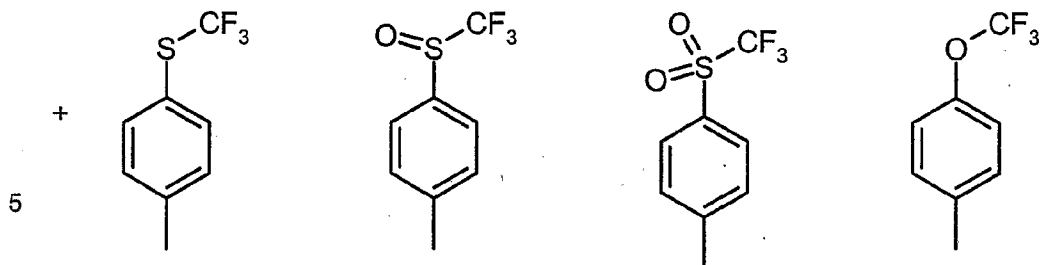
un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxy et alcoxy, tous les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux C1-C4alkyle et
 5 éventuellement substitués par NR₅R₆ avec R₅ et R₆ tels que définis ci-dessus, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus. L'invention a notamment pour objet les produits de
 10 formule (I) telle que définie ci-dessus telle que Y₂ représente hydrogène, F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, NH₂, NHalk et phényle éventuellement substitué par NR₅R₆ avec R₅ et R₆ tels que définis ci-dessus, les autres substituants desdits produits de formule (I)
 15 ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus telle que B₂ représente les radicaux 4- pyridyl et 4- quinolyl substitués by un ou deux radicaux choisis parmi F, Cl, OH
 20 et OCH₃, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus.

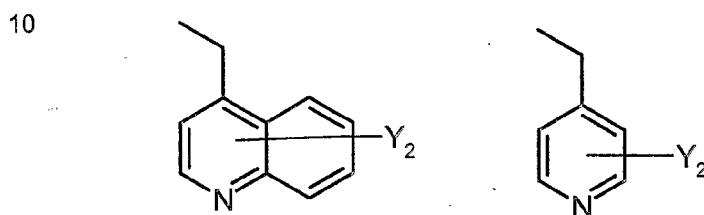
Dans certains produits de formule (I) de la présente invention, le groupe suivant :



peut notamment représenter les radicaux suivants :

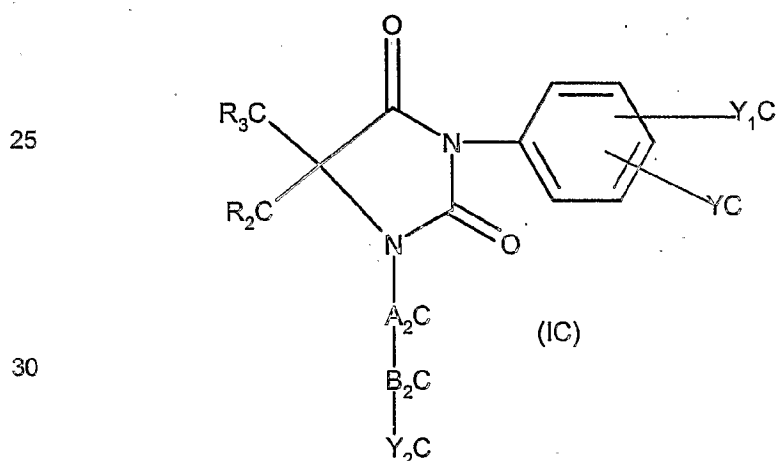


Dans certains produits de formule (I) de la présente invention, le groupe -A2-B2-Y2 peut notamment représenter les radicaux suivants :



15 Dans les produits de formule (I) de la présente invention, R2 et R3 peuvent notamment former ensemble un radical cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ou bien identiques ou différents peuvent représenter notamment les radicaux hydrogène et méthyle.

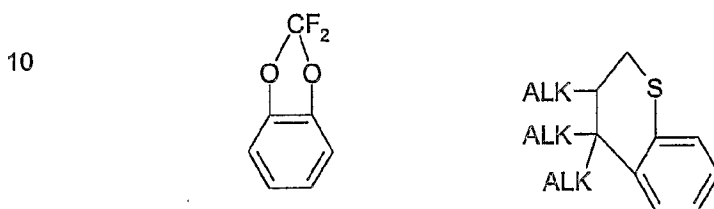
20 Produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IC) :



dans laquelle YC et Y1C sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical amino et l'autre est choisi parmi -OCF3, -O-CF2-CHF2, -O-CHF2, -O-CH2-CF3, -SF5, -S(O)n-CF3, -S(O)n-Alk,

35

-SO₂CHF₂, SO₂CF₂CF₃, -SO₂NH₂, -S-CF₂-CF₂-CF₃, -S-Alk-O-Alk, -S-Alk-OH, -S-Alk-CN, -S-Alk-morpholino, -S-Alk-pyrrolidinyle et -S-Alk-pipérazinyle, les radicaux morpholino, pyrrolidinyle et pipérazinyle étant éventuellement substitué par Alk, avec Alk représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien le radical phényle forme avec ses substituants YC et Y1C l'un des deux radicaux suivants :



15 R₂C et R₃C identiques ou différents représentent hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ou bien R₂C et R₃C forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical C₃-C₁₀ cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

20 A₂C représente une simple liaison ou CH₂,
 B₂C représente les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, quinolye, azaindolye, quinazolyle, thiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, furazannyle, isoxazolyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, furyle, pipéridyle,
 25 chroményle, oxochroményle, quinazolyle, thiényle, indolye, pyrrolyle, purinyle, benzoxazinyle, benzimidazolyle, benzofurannyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y₂A,

30 Y₂CA représente hydrogène, halogène, hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, phényle, COOH, COOAlk, CONR₅R₆, NR₅R₆, -NR₁₀-COOH, -NR₁₀-COOAlk, -NR₁₀-CO-R₆, -NR₁₀-CS-NR₅R₆, -NR₁₀-CO-NR₅R₆ ou -NR₁₀-SO₂-R₆, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

35 R₅ et R₆ identiques ou différents sont choisis parmi

hydrogène, alkyle, cycloalkyle, phényle, pyrimidinyle, thiényl, pyridyle, quinolyle, thiazolyle et pyranne, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R5 et R6 forment avec l'atome d'azote auxquels ils

5 sont liés un radical pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle ou quinazolinyle éventuellement substitués,

R10 représente hydrogène ou alkyle,

tous les radicaux ci-dessus alkyle, Alk ou ALK, alcoxy,

10 cycloalkyle et phényle ainsi que le cycle formé par R5 et R6 avec l'atome auxquels ils sont liés étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; alkyle ;

15 alcoxy ; OCF₃ ; CF₃ ; S(O)_n-CF₃ ; nitro ; oxo ; thioxo ; OCOAlk ; phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alcoxy ; -OCOAlk ; NH₂, NHAlk, N(Alk)₂, N(alk)(phénylalkyle), N(Alk)(aminoalkyle)

20 N(Alk)(alkylaminoalkyle) N(Alk)(dialkylaminoalkyle) ; carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle

tous les radicaux ci-dessus phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy,

25 tous les radicaux ci-dessus alkyle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par Alk, Alk-OH et pyridyle ; imidazolyle ; morpholinyle ; pyrrolidinyle ; pipéridyle

30 lui-même éventuellement substitué par un ou deux alk ; azépanyl éventuellement substitué par oxo,

tous les radicaux pyrrolidinyle et quinazolinyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par oxo ou thioxo,

35 tous les radicaux ci-dessus alkyle et alcoxy, étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de

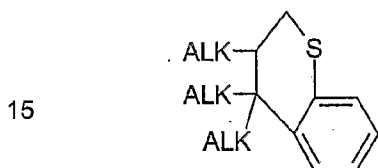
carbone,

tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone,

n représente un entier de 0 à 2,

- 5 lesdits produits de formule (IC) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IC).

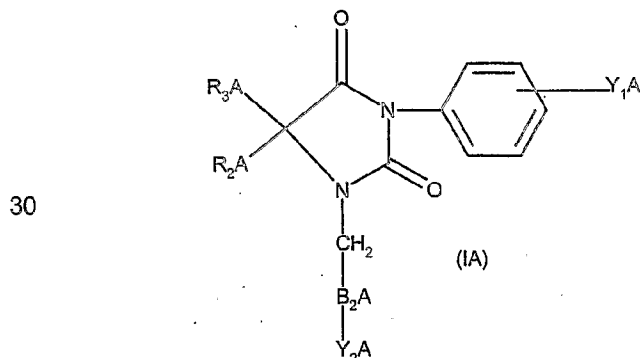
- 10 Notamment dans des produits de formule (I), le radical ci-après que peut former phényle avec ses substituants Y et Y1 :



peut représenter le radical suivant :



- La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et
25 répondant à la formule (IA) :



dans laquelle :

- 35 Y1A représente -OCF3, S(O)n-CF3 et SO2CHF2,

- B2a représente les radicaux 4-quinolyl et 4-pyridyl éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de Y2A,
Y2A a la signification indiquée ci-dessus pour Y2,
- 5 R2A et R3A identiques ou différents représentent hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ou bien R2A et R3A forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical C3-C10 cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,
- 10 tous les radicaux alkyle et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi Halogène, OH, alk, Oalk, OCF₃, S(O)_n-CF₃, CF₃, NH₂, NHalk et N(alk)₂,
n représente un entier de 0 à 2,
- 15 lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).
- 20 La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y1A, B2a, R2A et R3A ont les significations indiquées précédemment et Y2A représente les radicaux halogène, -OH, -alk, Oalk, -Oacyl, -NR₅AR₆A, -CO₂H,
25 -CO₂alk, -CO-NR₅AR₆A, -S(O)_n-CF₃, -NH-S(O)_n-CF₃ ou phényle, alk représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle étant éventuellement substitués,
- 30 R5A et R6A identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, cycloalkyle, phényle, les radicaux alkyle et phényle étant éventuellement substitués ou bien R5A et R6A forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux
35 pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, morpholinyle,

indolinyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoline et azétidine,
tous les radicaux alkyle, alcoxy et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
5 choisis parmi Halogène, OH, alk, Oalk, OCF₃, S(O)_n-CF₃, CF₃, NH₂, NHalk et N(alk)₂,
n représente un entier de 0 à 2,
lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
10 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus dans
15 laquelle :

Y1A représente -OCF₃, SCF₃ ou S(O)₂-CF₃,
B2a représente un radical 4-quinolyle ou 4-pyridyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis
parmi halogène, -OH, alk, -Oalk, -CO₂H, -CO₂alk,
20 -NR₅AR₆A, -CF₃, -OCF₃ et phényle éventuellement substitué,
R5A et R6A identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, cycloalkyle, phényle, les radicaux alkyle et phényle étant éventuellement substitués,
25 ou bien R5A et R6A forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pipérazinyle et azétidine,
R2A et R3A identiques ou différents représentent
30 hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ou bien R2A et R3A forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical C₃-C₆ cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,
tous les radicaux alkyle et phényle étant éventuellement
35 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi

Halogène, OH, alk, Oalk, OCF₃, S(O)_n-CF₃, CF₃, NH₂, NHalk et N(alk)₂,

lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
5 diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus
10 répondant à la formule (IA) dans laquelle :

Y1A représente -OCF₃, SCF₃ ou S(O)₂-CF₃,

B2a représente un radical 4-quinolyne ou 4-pyridyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi halogène, -OH, alk et -Oalk,

15 R2A et R3A identiques ou différents représentent hydrogène et alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atome de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle ou bien R2A et R3A forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical
20 C3-C6 cycloalkyle

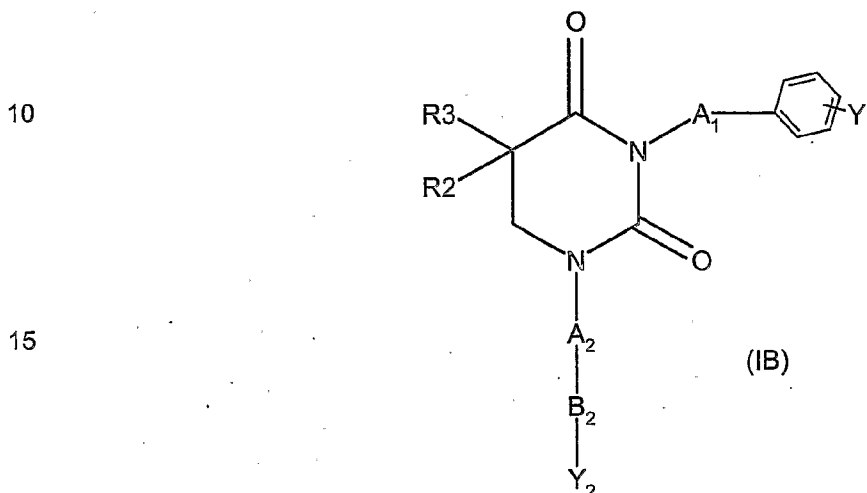
lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
25 minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (IA) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA) dans laquelle Y1a représente OCF₃, SCF₃ ou S(O)₂CF₃ et R2A et R3A identiques ou
30 différents représentent hydrogène et CH₃ ou bien R2A et R3A forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cyclopropyle, les autres substituants ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus,

35 lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les

formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

5 La présente invention a encore pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IB) :



dans laquelle R2, R3, A1, Y, Y1, A2, B2 et Y2 ont les significations indiquées ci-dessus

20 lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IB).

La présente invention a encore pour objet les produits de formule (IB) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y1 représente OCF3, SCF3 ou S(O)2CF3 et R2 et R3 identiques ou différents représentent hydrogène et CH3 ou

30 bien R2 et R3 forment ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un radical cyclopropyle, les autres substituants ayant l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus,

lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

35

diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IB).

- Parmi les produits préférés de l'invention, on peut
- 5 citer plus précisément les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :
- le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - 10 - le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - 15 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - 20 - le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - 25 - le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 - 30 - le trifluoroacétate de (R)-4-méthyl-3-quinolin-4-ylméthyl-5-thio-1-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-2-one
 - le trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
 - 35

- imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 5 - le trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 10 - le trifluoroacétate de (R)-5-(1-hydroxy-éthyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de, 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- 15 - le trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione, trifluoroacétate
- 20 - le trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- 25 - le trifluoroacétate de (R)-1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- 30 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- 35 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-

- imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
 - 5 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
 - le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
 - 10 - le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
 - le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
 - 15 - le trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
 - 20 - le trifluoroacétate de 4-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhylsulfanylphényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
 - le trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
 - 25 - le trifluoroacétate de 4-(3-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
 - le trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
 - 30 - le trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer tout particulièrement les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :

- 5 - le Trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide cyclopropane-carboxylique ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-10 4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-15 ylméthyl]-pyridin-2-yl}-isobutyramide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ; composé avec de 20 l'acide trifluoroacétique ;
- le chlorhydrate de 1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-25 dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide pyridine-2-carboxylique ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-30 1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-piperidin-1-yl-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-35 piperazin-1-yl]-propionamide ;

- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-morpholin-4-yl-propionamide ;
- 5 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propion-amide ;
- 10 - le 1-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-phényl-urée ;
- 15 - le 1-[2-(6-éthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylmé-thyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyri-din-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 20 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(6-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyri-din-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imi-dazolidine-2,4-dione ;
- 25 - le 1-[2-(4,6-diméthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(3,5-dichloro-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 30 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione ;
- 35 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione ;

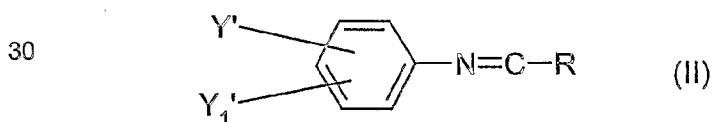
- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2-oxo-azépan-1-yl)-propionamide ;
- 5 - le 3-(benzyl-méthyl-amino)-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-di-oxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
- l'acide 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréido acétique ;
- 10 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(5-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 15 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3,5-diméthoxy-benzamide ;
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-[2-(pyrazin-2-yl-amino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 20 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(3-méthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
- 25 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(3,5-diméthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-méthoxy-benzamide ;
- 30 - le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide pyrazine-2-carboxy-lique ;
- 35

- le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide thiophène-2-carboxy-lique ;
- 5 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-4-méthyl-benzamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
- le 1-isoquinolin-5-yl-5,5-diméthyl-3-(4-trifluoro-
- 10 méthylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 3-(4-acétyl-piperazin-1-yl)-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
- le 3-[4-(2-diéthylamino-éthyl)-piperazin-1-yl]-N-
- 15 {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2,6-diméthyl-morpholin-4-yl)-propionamide ;
- 20 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
- 25 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-acétamide ;
- 30 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl-amino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-
- 35 trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;

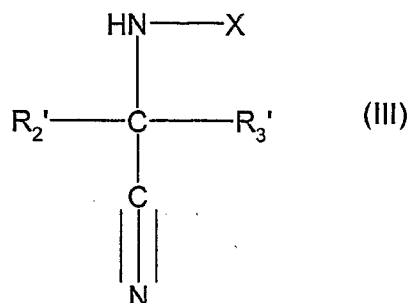
- le 1-[2-(2,6-diméthyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- l'ester méthylique de l'acide 5-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-ylamino}-pyridine-2-carboxylique ;
- le 1-[2-(2,6-diméthoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(6-fluoro-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(6-méthoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

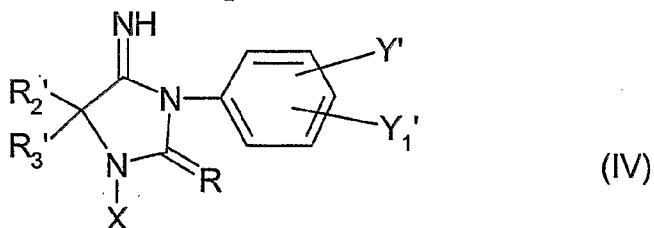
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que : soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



35 dans laquelle Y' et Y1' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour Y et Y1 dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et R a la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle X représente -A2'-B2'-Y2' ou bien hydrogène, et A2', B2', Y2', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour A2', B2', Y2', R2' et R3' dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (IV) :

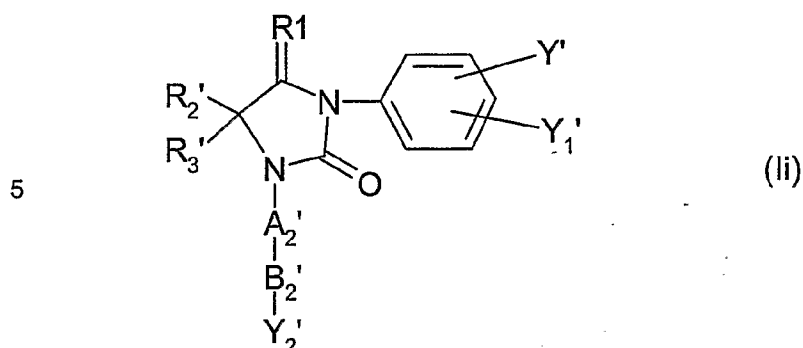


dans laquelle Y', Y1', X, R, R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (IV) que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

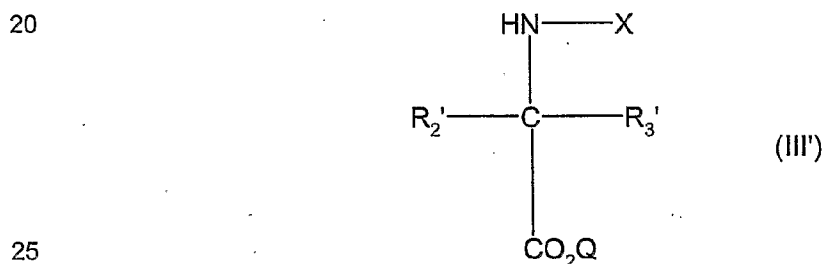
a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peuvent porter Y', Y1', R, R2' et R3' et X lorsque X représente -A2'-B2'-Y2';

b) réaction d'hydrolyse du groupement >C=NH en fonction cétone

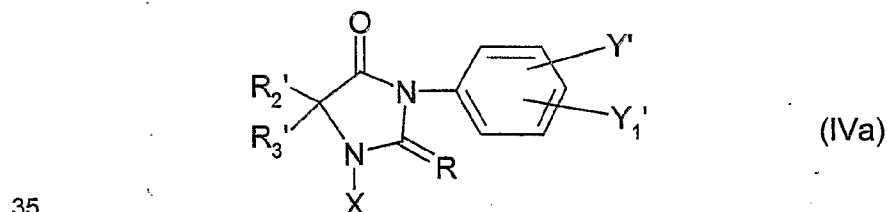
c) action sur les produits de formule (IV) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, et après éventuelle hydrolyse au groupement >C=NH en fonction cétone d'un réactif de formule Hal-A2'-B2'-Y2' dans laquelle A2', B2' et Y2' ont les significations indiquées précédemment et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (Ii) :



10 dans laquelle Y' , Y_1' , R_2' , R_3' , A_2' , B_2' et Y_2' ont les significations indiquées précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peuvent porter Y' , Y_1' , R_2' , R_3' , A_2' , B_2' et Y_2' ou le cas échéant, action
 15 d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II) défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées précédemment et Q représente soit un atome de métal alcalin par exemple le sodium ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un
 30 produit de formule (IVa) :

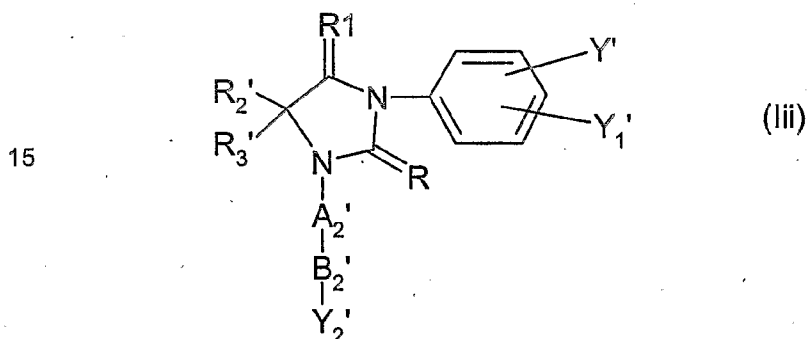


dans laquelle Y' , Y_1' , R , R_2' , R_3' et X , ont les

significations indiquées précédemment que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

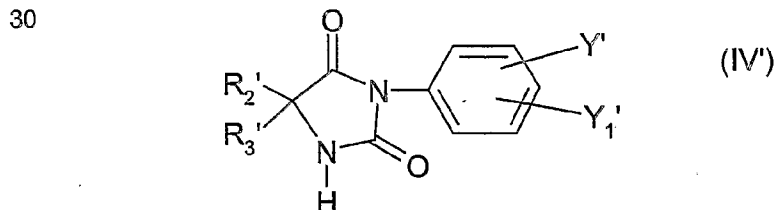
a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter X ;

b) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule Hal-A2'-B2'-Y2' dans laquelle A2', B2' et Y2' ont les significations indiquées précédemment et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (Iii) :



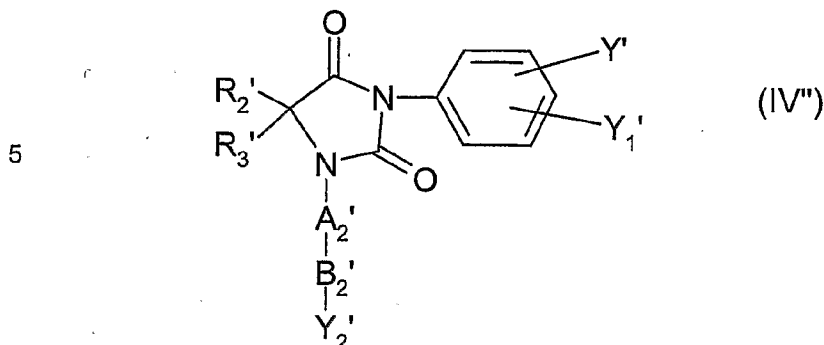
20 dans laquelle Y', Y1', R, R1, R2', R3' et A2', B2' et Y2' ont les significations indiquées précédemment, puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter Y', Y1', R2', R3', A2', B2' et Y2' ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,

25 soit l'on fait agir un réactif de formule Hal-A2'-B2'-Y2' dans laquelle A2', B2', Y2' et Hal ont les significations indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :



35 dans laquelle Y', Y1', R2' et R3' ont les significations indiquées précédemment,

pour obtenir un produit de formule (IV'') :



10 dans laquelle Y', Y1', R2', R3', A2', B2' et Y2' ont les significations indiquées précédemment, produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré, l'on soumet à une réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter -A2'-B2'-Y2' puis
 15 le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification.

On peut noter que selon les valeurs de Y', Y1', R2', R3', A2', B2' et Y2', les produits de formules (IV), (Ii), (IVa), (Iii) et (IV'') peuvent être des produits de
 20 formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre ces produits, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 25 a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- 30 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en
- 35 fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
5 i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés aminés,
j) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
k) une réaction de salification par un acide minéral ou
10 organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
15 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de
20 départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus
25 peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de
30 protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthyl-silyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydro-pyrannyle, benzyle ou acétyle,
- 35 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple

- par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle
- 5 peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acides des produits décrits ci-dessus
- 10 peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante,
- 15 - les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.
- 20 Ces réactions a) à k) indiquées ci-dessus peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.
- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées
- 25 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse
- 30 acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.
- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits
- 35 décrits ci-dessus, dans lesquels le radical alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes

d'halogène, notamment de fluor, peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les
5 peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

10 L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être
15 favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles
20 connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié
25 des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et
30 notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en
35 fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment

méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que
5 par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoroacétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits
10 ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder
15 aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par
20 cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. &
25 coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de
30 l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

35 i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans

les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou
5 encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2
10 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues
15 de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

20 L'action des produits de formule (II) avec les produits de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

25 On opère éventuellement en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives qui sont éventuellement protégées dans le produit de formule
30 (III), (IVa) ou (IV") sont les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle,
35 chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

5 Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français 2.499.995 dont
10 le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides
15 choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement $>C=NH$ en groupement cétone est également effectuée de
20 préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

L'action sur les produits de formules (IV), (IVa) ou (IV') du réactif de formule Hal-A2'-B2'-Y2' est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydrure de
25 sodium ou de potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-butyl ammonium.

Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthylsilyle au moyen de l'acide chlorhydrique
30 est donné ci-après dans les exemples.

- L'estérification éventuelle d'un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en
35 présence d'une base telle que la pyridine.

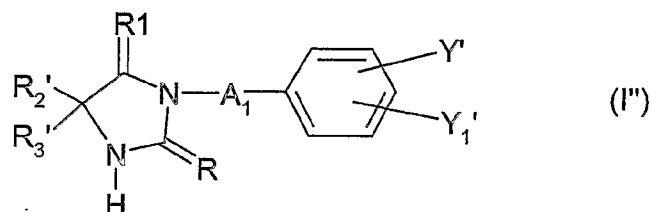
L'estérification ou la salification éventuelle d'un

groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

- L'amidification éventuelle d'un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut
5 utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I'') :

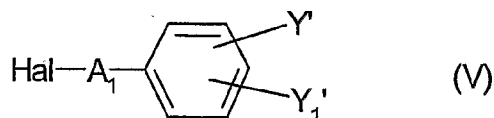
10



15

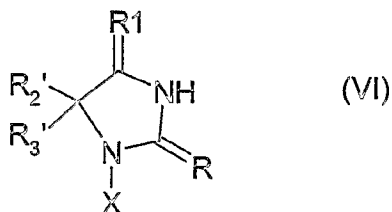
dans laquelle dans laquelle Y', Y1', A1, R, R1, R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :

20



dans laquelle A1, Y1' et Y2' ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un
25 produit de formule (VI) :

30



dans laquelle R, R1, R2', R3' et X ont les significations précédentes, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

35 En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais

peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

5 Le catalyseur utilisé peut être un métal sous forme native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques. Le catalyseur peut également être une base. Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel.

10 Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

On peut noter que lorsque A1 représente une simple liaison, on peut utiliser un catalyseur. Lorsque A1 représente alkyle, il s'agit alors d'une alkylation que
15 l'on peut réaliser notamment en présence d'un réactif tel qu'une base.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du
20 diméthylsulfoxyde.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude
25 ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est
30 l'oxyde cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par
35 exemple, une huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

On peut noter que, notamment lorsque A1 représente une simple liaison, dans la réaction d'un produit de formule (V) avec un produit de formule (VI) tels que définis ci-dessus, on peut également utiliser comme
5 catalyseur le palladium ou un de ses sels comme décrit par exemple dans les articles suivants ou un sel de cuivre avec un ligand comme un dérivé de 1,2-diamino-cyclohexane : Buchwald S.L., J. AM. CHEM. SOC., 2002, 6043 et Buchwald S.L., J. AM. CHEM. SOC., 2001, 7727.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme, le diméthylsulfoxyde, le toluène ou le dioxane.

15 L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché, défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la
20 pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de
25 préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé
30 tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits objet de la présente invention sont

doués de propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment des propriétés inhibitrices de protéines kinases.

Parmi ces protéines kinases, on cite notamment
5 IGF1R.

On cite également FAK. On cite également AKT.

Des tests donnés dans la partie expérimentale ci-après illustrent l'activité inhibitrice de produits de la présente invention vis-à-vis de telles protéines
10 kinases.

Ces propriétés rendent donc les produits de formule générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement de tumeurs malignes.

Les produits de formule (I) peuvent également être
15 utilisés dans le domaine vétérinaire.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet
20 l'application à titre de médicaments, des produits dont les noms suivent :

- le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- 25 - le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
- 30 imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-
- 35 imidazolidine-2,4-dione,

- le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- le trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- 10 - le trifluoroacétate de (R)-4-méthyl-3-quinolin-4-ylméthyl-5-thioxo-1-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-2-one
- le trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 15 - le trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 20 - le trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 25 - le trifluoroacétate de (R)-5-(1-hydroxy-éthyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de, 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-
- 30 spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione, trifluoroacétate
- le trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-
- 35 spiro[2.4]heptane-5,7-dione,

- le trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de (R)-1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 10 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 15 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 20 - le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 25 - le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- le trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
- 30 - le trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de 4-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhylsulfanylphényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- 35

- le trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de 4-(3-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4] heptane-5,7-dione
- le trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione.

10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables
15 desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits dont les noms suivent:

- le Trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide cyclopropane-carboxylique ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-isobutyramide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
- 30 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;

- le chlorhydrate de 1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide pyridine-2-carboxy-lique ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-piperidin-1-yl-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-piperazin-1-yl]-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-morpholin-4-yl-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylmé-thyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propionamide ;
- le 1-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-phényl-urée ;
- le 1-[2-(6-éthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;

- le 5,5-diméthyl-1-[2-(6-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(4,6-diméthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(3,5-dichloro-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 10 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 15 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2-oxo-azépan-1-yl)-propionamide ;
- le 3-(benzyl-méthyl-amino)-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
- 20 - l'acide 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréidoacétique ;
- 25 - le 5,5-diméthyl-1-[2-(5-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3,5-diméthoxy-benzamide ;
- 30 - le trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 35 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3,5-diméthoxy-benzamide ;

- hyl]-pyridin-2-yl}-3-(3-méthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
- le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(3,5-diméthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
 - le trifluoroacétate de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-méthoxy-benzamide ;
 - 10 - le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide pyrazine-2-carboxylique ;
 - le trifluoroacétate de la {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide thiophène-2-carboxylique ;
 - 15 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-4-méthyl-benzamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique ;
 - le 1-isoquinolin-5-yl-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
 - le 3-(4-acétyl-piperazin-1-yl)-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
 - 25 - le 3-[4-(2-diéthylamino-éthyl)-piperazin-1-yl]-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ;
 - 30 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2,6-diméthyl-morpholin-4-yl)-propionamide ;
 - le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-propionamide ;
 - 35

- le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-acétamide ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 5,5-diméthyl-1-[2-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 10 - le 1-[2-(2,6-diméthyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- l'ester méthylique de l'acide 5-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-ylamino}-pyridine-2-carboxylique ;
- 15 - le 1-[2-(2,6-diméthoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- le 1-[2-(6-fluoro-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
- 20 - le 1-[2-(6-méthoxy-pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione,
- 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables
- 30 desdits produits de formule (I).

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, 35 à titre de principe actif, un au moins des médicaments de

formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de 5 suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme 10 arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

15 La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou 20 de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines kinases et notamment d'une protéine kinase.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation 25 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation 30 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant: EGFR, Fak, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, 35 tie2, VEGFR, AKT, Raf.

La présente invention concerne ainsi

particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est IGF1R.

5 La présente invention concerne également l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est FAK.

10 La présente invention concerne également l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est AKT.

15 La présente invention concerne également l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire et
20 également cette utilisation dans un mammifère.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament
25 destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase et notamment une telle maladie chez un mammifère.

La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de
30 sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: désordres de la prolifération de vaisseaux sanguins, désordres fibrotiques, désordres de la
35 prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthme, thromboses, maladies du

système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabètes, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation
5 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

La présente invention concerne particulièrement
10 l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

15 Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques

Parmi ces cancers, la présente invention concerne
20 tout particulièrement le traitement du cancer du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os,
25 du pancréas, les mélanomes.

La présente invention s'intéresse encore plus particulièrement au traitement du cancer du sein, du colon et des poumons.

La présente invention concerne aussi l'utilisation
30 de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

A titre de médicaments selon la présente invention
35 destinés à la chimiothérapie de cancers, les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être

utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention concerne ainsi notamment les
5 compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

10 Comme exemples d'inhibiteurs connus de protéines kinases, on peut citer notamment la butyrolactone, le flavopiridol, la 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine, l'olomucine, le Glivec ainsi que l'Iressa.

Les produits de formule (I) selon la présente
15 invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les
20 antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les
25 inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplastique, les composés du platine, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les
30 anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules comme les taxoides, vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des
35 agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et

dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

La présente invention concerne donc des produits de
5 formule (I) comme inhibiteurs de protéines kinases, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
10 minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

La présente invention concerne particulièrement des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de IGF1R.

15 La présente invention concerne aussi des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs FAK.

La présente invention concerne aussi des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs
20 AKT.

La présente invention concerne plus particulièrement les produits de formule (IA) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de IGF1R.

Les produits de formule (I) selon la présente
25 invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans : Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

30 Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, amino, imino, thio ou carboxy, quand ceux-ci sont désirés dans le produit final mais quand leur participation n'est pas
35 souhaitée dans les réactions de synthèse des produits de formule (I). On peut utiliser des groupes protecteurs

conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard comme ceux décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M.Wuts dans "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

5 Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) soit le dérivé
10 aminophényl portant les substituants Y et Y1' comme définis ci-dessus

Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français 2.329.276.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus
15 ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans la publication : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841.

Les produits de formule (III) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule Y2-B2-A2-Hal sur le
20 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action de Y2-B2-A2-Hal sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :

- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248
25 (1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le brevet français 2.329.276.

Les produits de départ de formules (V) et (VI), sur lesquels s'exerce un procédé, objet de l'invention, pour
30 l'obtention des produits de formule (I), sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

35 - Zhur. Préklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)

- Tétrahédron 43, 1753 (1987)
- J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)
- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
- J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

5 ou dans les brevets :

- allemand DRP 637.318 (1935)
- européen EP 0.130.875
- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de
10 l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la
littérature comme par exemple dans les articles
suivants :

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
- 15 - Brevet allemand 2.217.914
- Brevet européen 0.091.596
- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

Les produits de formule (I) de la présente demande
telle que définie ci-dessus, pour lesquels p représente
20 l'entier 0 et qui constituent donc des dérivés de
l'hydantoïne, peuvent être synthétisés selon le procédé
indiqué ci-dessus et notamment suivant le schéma général
ci-après qui décrit cette synthèse sur support solide. Le
protocole qui suit ce schéma donne les conditions
25 opératoires d'une telle synthèse sur support solide des
produits de formule (I) de la présente demande.

La partie expérimentale ci-après donne plus
particulièrement une illustration d'une telle synthèse
sur support solide suivant le protocole ci-dessus avec la
30 préparation des exemples 1 à 56 de la présente demande.
Une telle synthèse peut être réalisée suivant le
protocole général suivant.

La résine Rink, protégée par un groupement Fmoc est
déprotégée par une solution à 20% de pipéridine dans le
35 DMF. La résine amine résultante est couplée à un acide
aminé protégé par un groupement Fmoc, en présence de

diisopropylaminecarbodiimide (DIC) et d'hydroxybenzo-
triazole (HOBt). L'acide aminé N-Fmoc, supporté, est
ensuite déprotégé par une solution de pipéridine à 20 %
dans le DMF. L'amine libre est mise en réaction avec un
5 aldéhyde en solution dans un mélange 50/50 de THF et de
triéthylorthormiate (TEOF) pour donner une base de Schiff
qui est réduite par le cyanoborohydrure de sodium.
L'amine résultante est condensée avec un isocyanate ou un
isothiocyanate pour donner l'urée ou la thiourée
10 correspondante. Quand l'isocyanate n'est pas commercial,
il peut être préparé à partir de l'amine correspondante
par réaction avec 1/3 d'équivalent de triphosgène en
présence de 2 équivalents de pyridine. Le produit est
ensuite clivé avec un mélange à 95 % d'acide
15 trifluororacétique/eau. L'urée ainsi libérée cyclise pour
donner l'hydantoinine attendue. Dans certain cas, la
solution de clivage doit être chauffée à 80°C pour
obtenir une cyclisation complète.

Les produits de formule (I) de la présente demande
20 telle que définie ci-dessus, pour lesquels p représente
l'entier 1 et qui constituent donc des dérivés de
dihydrouraciles, peuvent être synthétisés selon le
procédé indiqué ci-dessus et notamment suivant le schéma
général ci-après qui décrit cette synthèse sur support
25 solide. Le protocole qui suit ce schéma donne les
conditions opératoires d'une telle synthèse sur support
solide des produits de formule (I) de la présente
demande.

La partie expérimentale ci-après donne plus particu-
30 lièrement une illustration d'une telle synthèse sur
support solide suivant le protocole ci-dessus avec la
préparation de l'exemple 5 de la présente demande.

Pour la synthèse des dihydrouraciles sur support
solide, on peut utiliser le protocole qui suit.

35 On utilise par exemple la résine polystyrène Wang
(1,7 mmole/g) que l'on traite par un mélange d'acide

β -aminé, de chlorure de l'acide 2,6-dichlorobenzoïque et de pyridine dans le DMF. Après lavage, la résine est traitée avec une solution à 10 % de pipéridine dans le DMF. L'amine libre résultante est mise en réaction avec
5 un aldéhyde dans un mélange de THF/ triméthyl orthoformate (TMOF). La base de Schiff résultante est réduite par le cyanoborohydrure de sodium dans un mélange de méthanol, THF et acide acétique. L'amine secondaire obtenue est acylée par le phosgène et le chlorure de
10 carbamoyle résultant est traité par une amine primaire pour donner l'urée correspondante. La cyclisation en dihydouracile ainsi que le clivage du produit final est effectué par le traitement d'une base forte telle que le diazabicycloundécène (DBU).

15 Les produits de formule (I) de la présente demande peuvent donc être synthétisés sur support solide comme décrit ci-dessus ou en phase liquide suivant le procédé indiqué ci-dessous : la partie expérimentale de la présente demande donne une illustration d'une telle
20 synthèse en phase liquide avec la préparation des exemples 57 à 62.

Pour ce procédé de synthèse en phase liquide, on peut procéder suivant deux voies A et B chacune en deux étapes.

25 **Voie A :**

étape a : l'alkylation de l'aminoester peut s'effectuer par amination réductrice avec un aldéhyde aromatique ou hétérocyclique suivant le procédé général décrit dans Advanced Organic Reaction, March, third edition, page
30 798-800. En particulier, la formation de la base de Schiff (intermédiaire) peut se faire à partir d'un aminoester éventuellement sous forme de sel, un aldéhyde et éventuellement un agent de déshydratation (par exemple le sulfate de magnésium) dans un solvant comme le
35 dichlorométhane ou le dichloroéthane à une température comprise entre 0°C et celle du reflux du solvant. L'imine

formée peut être isolée. L'imine formée est réduite par un hydrure métallique comme le borohydrure de sodium dans un solvant comme un alcool (par exemple l'éthanol ou le méthanol) à une température comprise entre 0°C et celle du reflux du solvant.

étape b : l'aminoester obtenu est condensé avec un isocyanate dans un solvant comme le THF ou le dichlorométhane avec ou sans la présence d'une base (par exemple de la triéthylamine) ou un acide (par exemple de l'acide trifluoroacétique) à une température comprise entre 0°C et celle du reflux du solvant. Quand les isocyanates ne sont pas commercialisés, ils sont préparés à partir des amines correspondantes et de triphosgène ou de diphosgène ou de phosgène en présence d'une base (par exemple la pyridine ou la triéthylamine) d'après le procédé général décrit dans Advanced Organic Reaction, March, third edition, page 370.

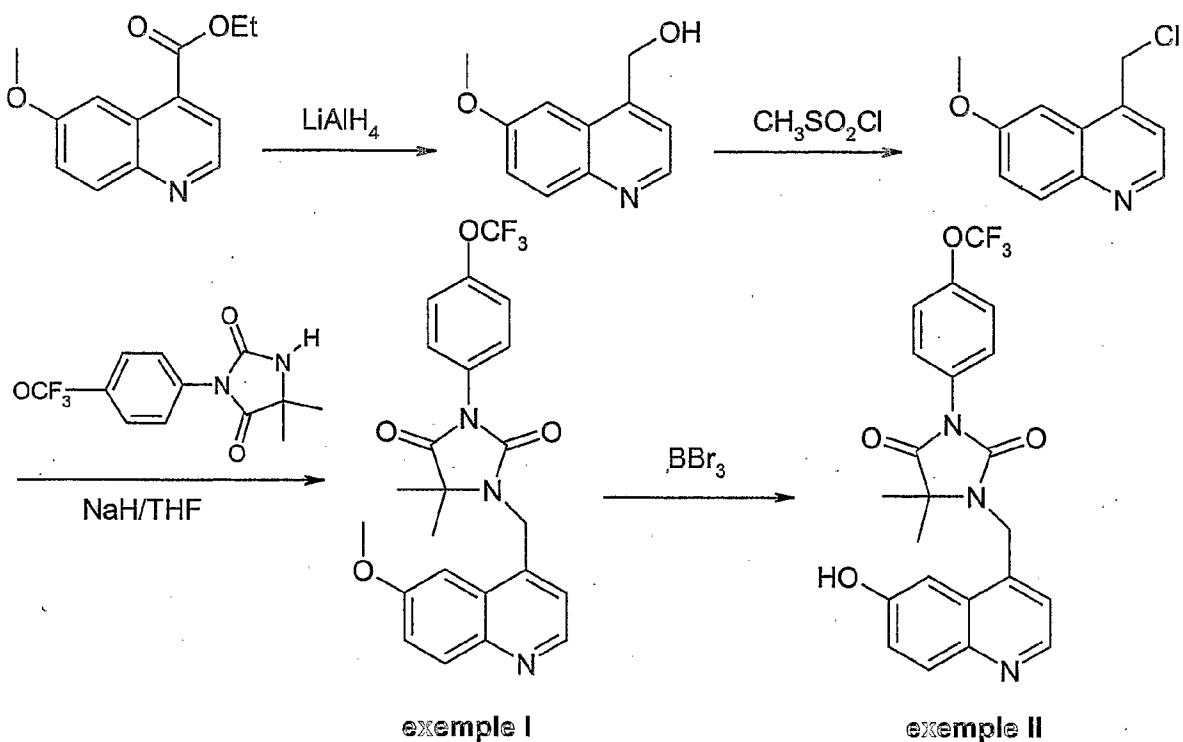
Voie B :

étape a : la formation de l'isocyanate peut se faire par condensation d'une amine aromatique ou hétérocyclique avec du diphosgène en présence de noir végétal activé dans un solvant comme le toluène à une température comprise entre -40°C et celle du reflux du solvant. L'isocyanate formé n'est pas isolé et peut réagir avec aminoester ou son sel dans le même solvant en présence d'une base comme la triéthylamine à une température comprise entre 0°C et celle du reflux du solvant pour conduire au dérivé de 3-aryl-imidazolidine-2,4-dione.

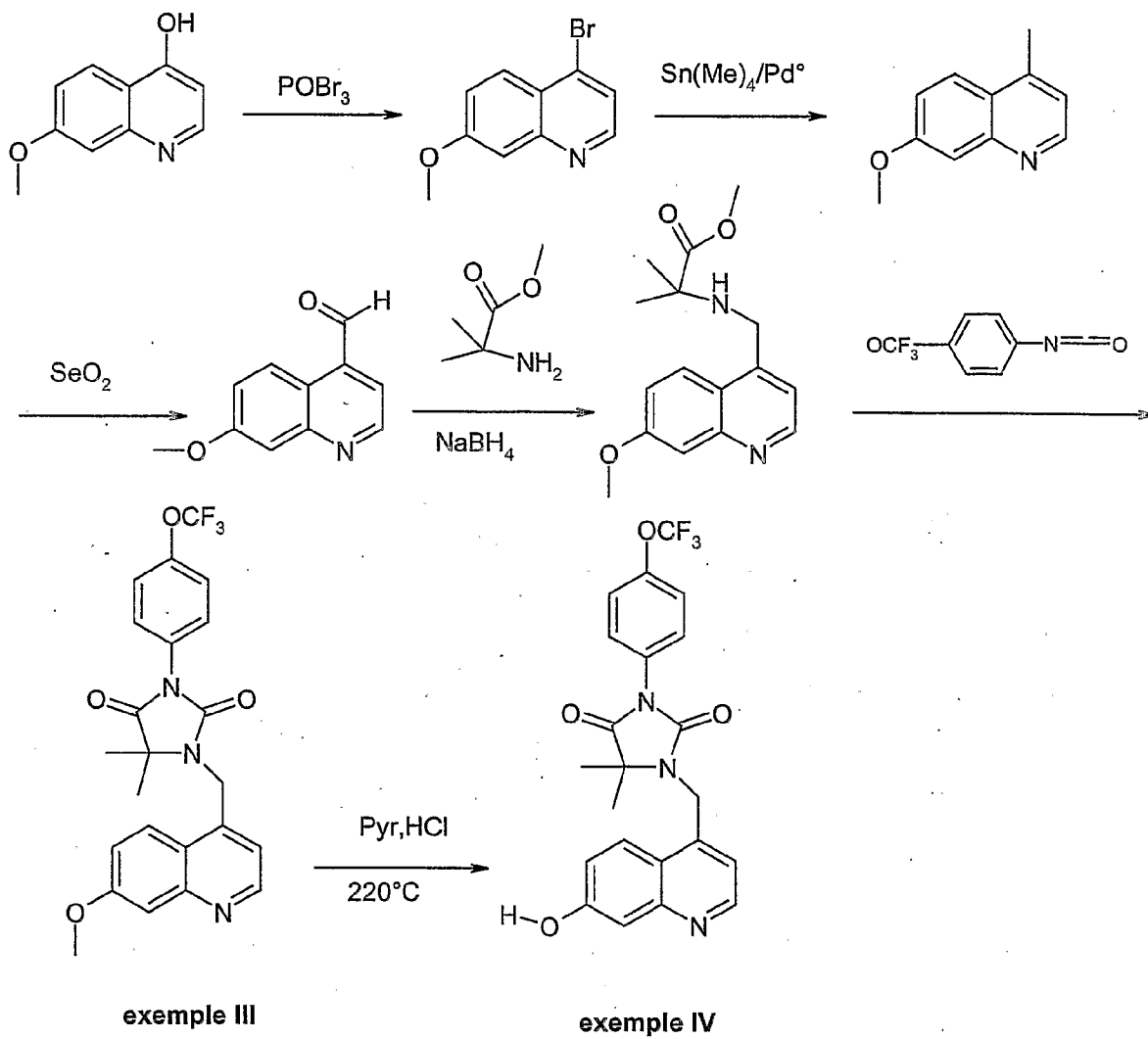
étape b : la condensation de ce dérivé avec un halogénure d'alkyle s'effectue en présence d'une base comme le tert-butylate de potassium ou d'hydrure de sodium dans un solvant comme le THF ou le DMF à une température comprise entre 0°C et celle du reflux du solvant.

Les produits de formule (I) de la présente demande qui constituent les exemples 201 à 207 de la présente demande

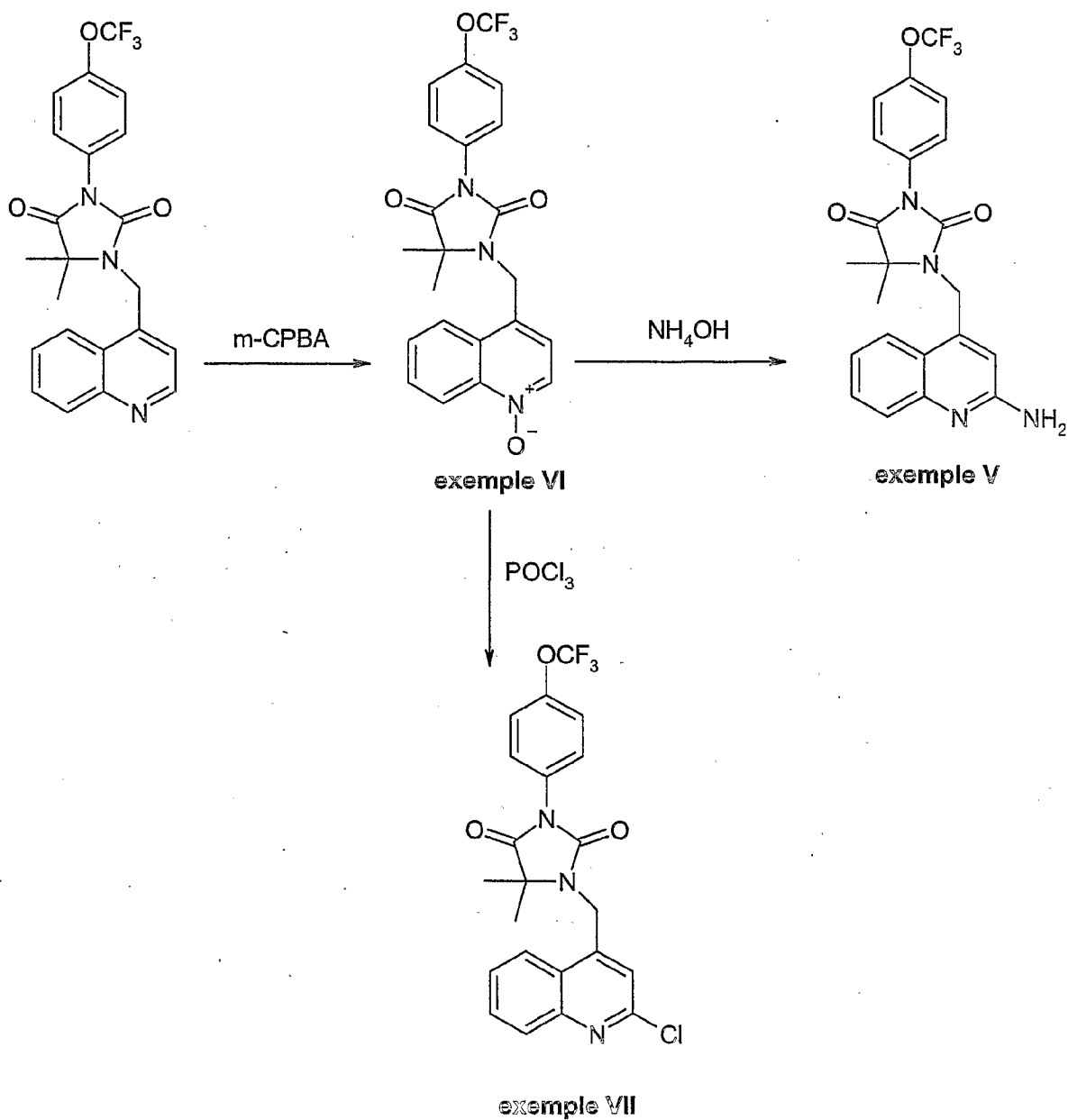
ont été préparés comme indiqué ci-après dans la partie expérimentale et comme indiqué sur les schémas qui suivent: dans ces schémas, Exemple I représente l'exemple 201, Exemple II représente l'exemple 202, Exemple III 5 représente l'exemple 203, Exemple IV représente l'exemple 204, Exemple V représente l'exemple 205, Exemple VI représente l'exemple 206 et Exemple VII représente l'exemple 207.

EXEMPLES I et II

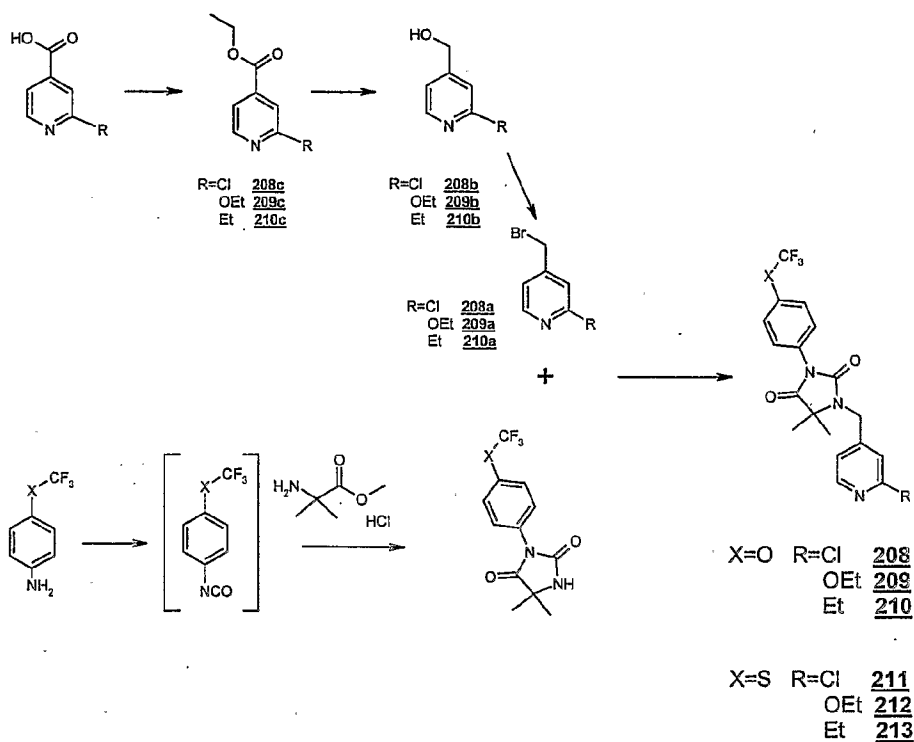
EXEMPLES III et IV



EXEMPLES V, VI et VII



La synthèse des produits de formule (I) de la présente demande qui constituent les produits des exemples 208 à 243 a été réalisée en utilisant la voie B. L'halogénure d'alkyle peut être préparé à partir des acides carboxyliques correspondants.

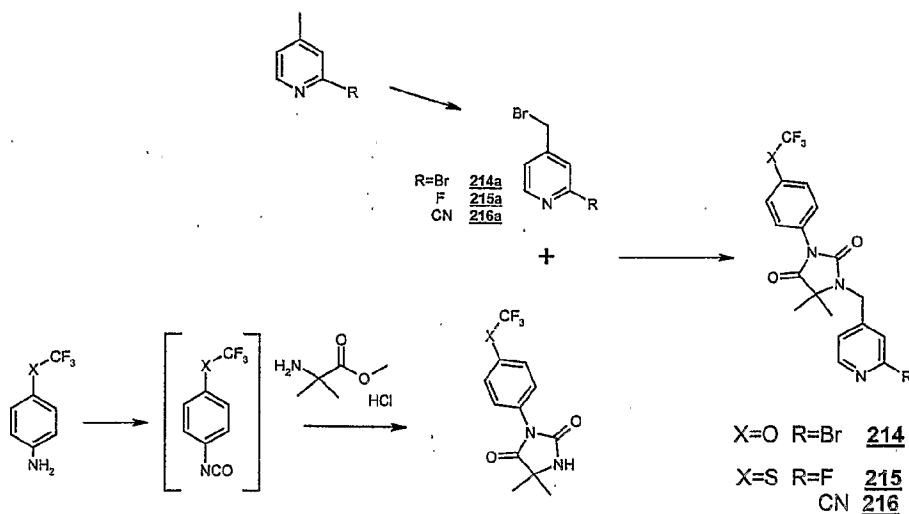


Les carboxylates d'éthyle ont été préparés par estérification des acides carboxyliques dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique en reprenant les conditions 5 décrites dans Synthesis 2000, 1138.

La réduction des carboxylates d'éthyle en alcool a été effectuée dans l'éthanol en présence de borohydrure de sodium en reprenant les conditions décrites dans Synthesis 2000, 1665.

10 La transformation des alcools ainsi obtenus en halogénures d'alkyle a été réalisée en utilisant le dibromotriphénylphosphorane comme agent d'halogénéation en reprenant les conditions décrites dans J. Heterocyclic Chem., 30, 631 (1993)

100

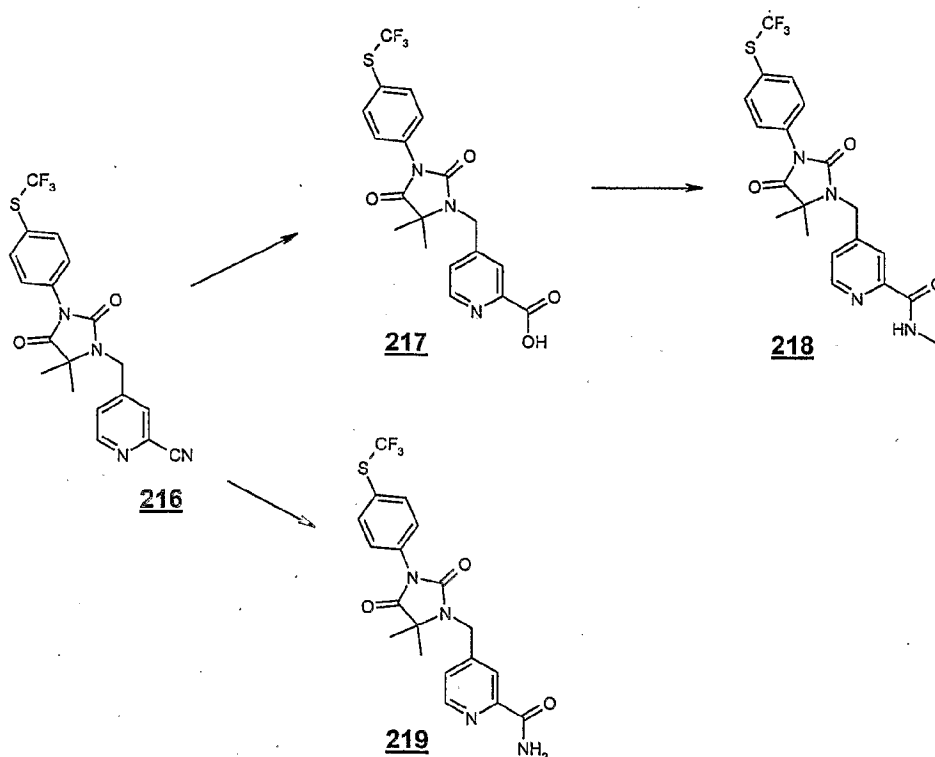


Les halogénures d'alkyle peuvent également être préparés par bromation radicalaire des méthylènes correspondants en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle dans le tétrachlorure de carbone en reprenant les conditions décrites dans J. Heterocyclic Chem., 30, 631 (1993)

C'est ainsi que nous avons fonctionnalisé le noyau pyridine en position-2 par atome de brome, de fluor ou encore par un groupement nitrile.

Ce dernier composé va également nous permettre de préparer différents composés carbonylés.

101



L'hydrolyse acide du nitrile en présence d'acide sulfurique en reprenant les conditions décrites dans J. Med. Chem. 1991, 34, 281-290, nous a conduit au carboxamide sous forme de dimère. L'hydrolyse du nitrile dans des conditions plus douces nous a permis d'obtenir le carboxamide attendu.










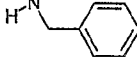


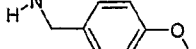
L'hydrolyse acide du nitrile en présence d'acide chlorhydrique 5N en reprenant les conditions décrites dans J. Heterocyclic Chem., 30, 631 (1993), nous a conduit à l'acide carboxylique correspondant.

L'amide a pu être préparé à partir de l'acide carboxylique en utilisant le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide comme agent de couplage dans le dichlorométhane en reprenant les conditions décrites dans J. Am. Chem. Soc., 95, 875, (1973).

Différents analogues aminés ont été obtenus par substitution nucléophile de l'intermédiaire chloré par des amines sous irradiation dans un four à micro-onde en

s'inspirant des conditions décrites dans Tetrahedron 2002, 58, 1125.



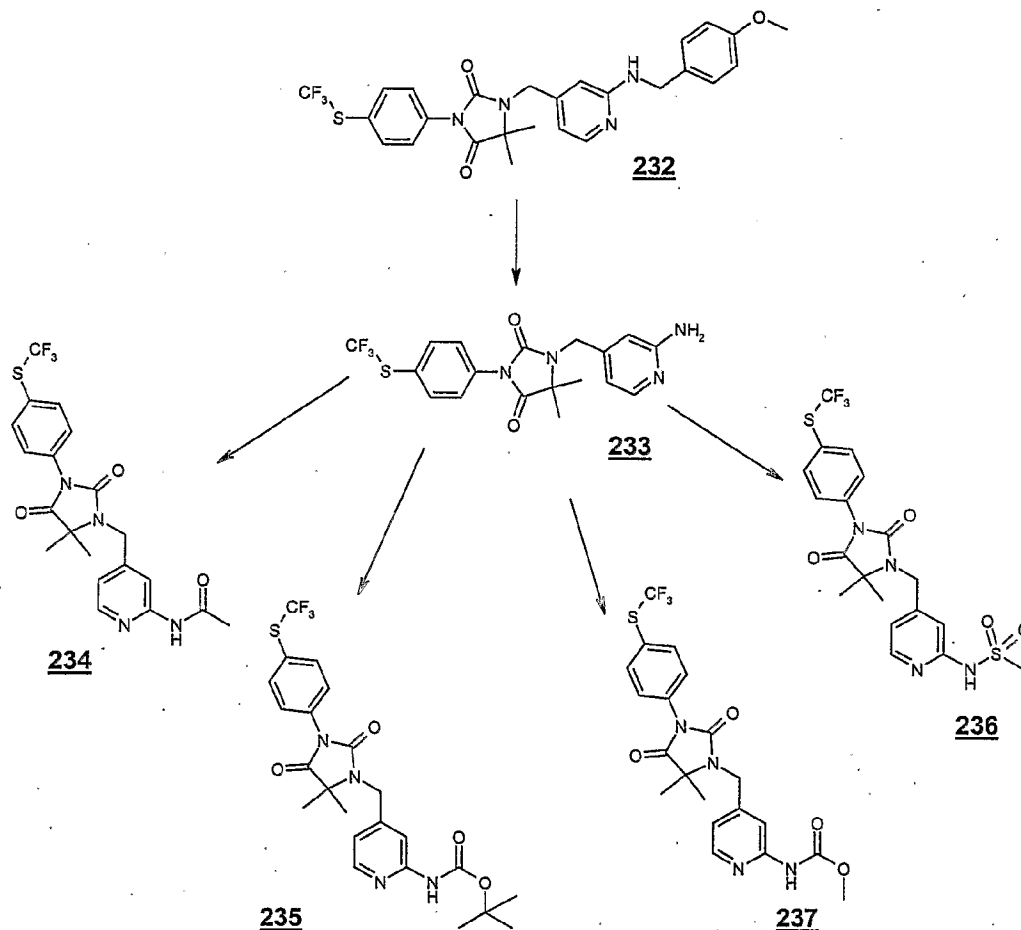
X	NR ₁ R ₂	NR ₁ R ₂	NR ₁ R ₂
<u>O</u>	 <u>220</u>		
<u>is</u>	 <u>221</u>	 <u>225</u>	 <u>229</u>
	 <u>222</u>	 <u>226</u>	 <u>230</u>
	 <u>223</u>	 <u>227</u>	 <u>231</u>
	 <u>224</u>	 <u>228</u>	 <u>232</u>

5

L'analogue amino a été obtenu par déprotéction du groupement pméthoxybenzylamine en présence d'acide trifluoroacétique en s'inspirant des conditions décrites dans J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 428-433.

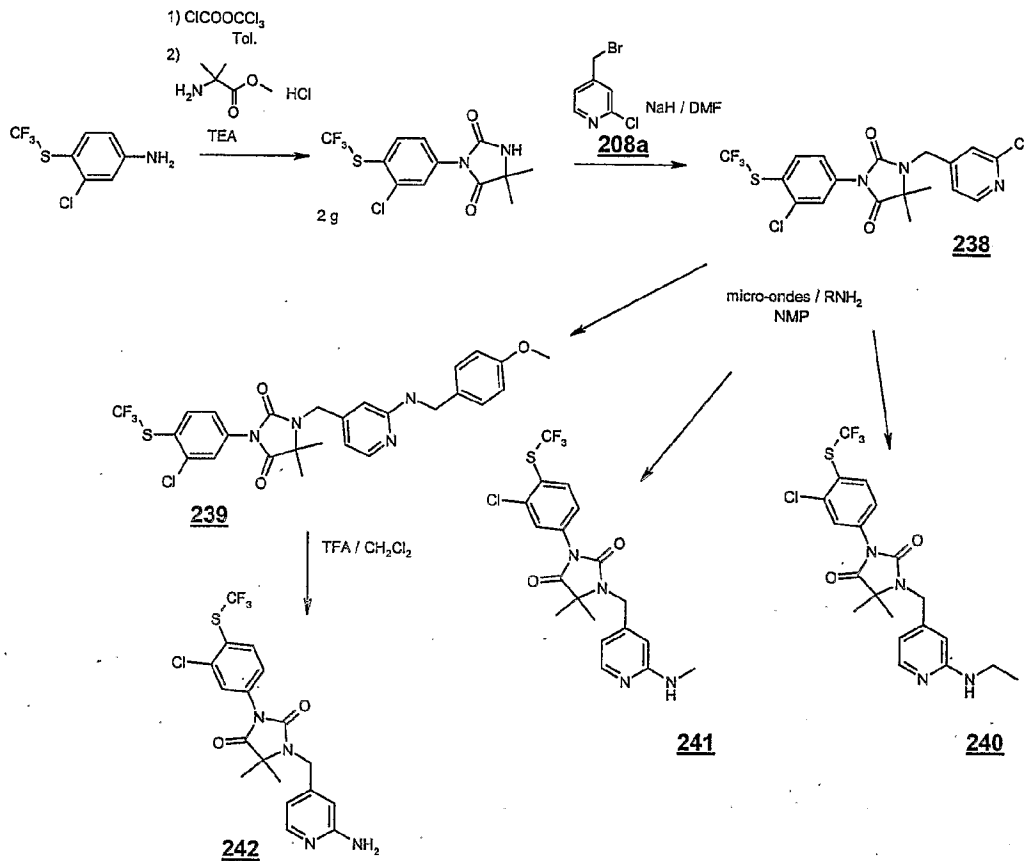
10 Ce dérivé amino nous a permis d'accéder à d'autres fonctions chimiques comme la fonction amide, la fonction carbamate ou encore la fonction sulfonamide.

103



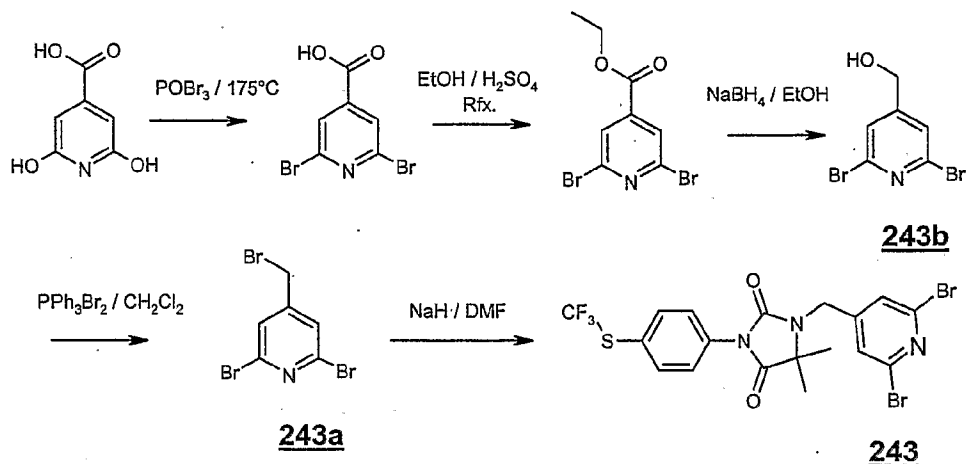
Le dérivé acétamido a été obtenu par acylation du dérivé aminé en présence de anhydride acétique en s'inspirant des conditions décrites dans Tetrahedron 5 Lett. 2002, 43, 3121. Nous avons également préparé les carbamates de méthyle et de ter-buthyle en s'inspirant des conditions décrites dans J. Heterocyclic Chem., 22, 313 (1985) et dans J. Org. Chem. 2002, 67, 4965. Le dérivé aminé a également été sulfonylé par le chlorure de

10 mésyle en s'inspirant des conditions décrites dans J. Med. Chem., 1985, 28, 824.



Les conditions précédentes ont également été utilisées pour la synthèse des composés possédants un groupement phényle disubstitué.

- 5 L'hydantoïne possédant un noyau pyridine disubstitué en position -2,6 par un atome de brome a été préparée en utilisant les conditions précédentes à partir de la 2,6-dibromo-4-(hydroxyméthyl)pyridine décrite dans Synthesis 2000, 1665.



Les produits peuvent être purifiés comme suit:

Purification par LC/MS

Les produits peuvent être purifiés par LC/MS en utilisant

5 un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette

10 de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C_{18} ,

15 $5\mu\text{M}$, 19×50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a

20 été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millièrme de

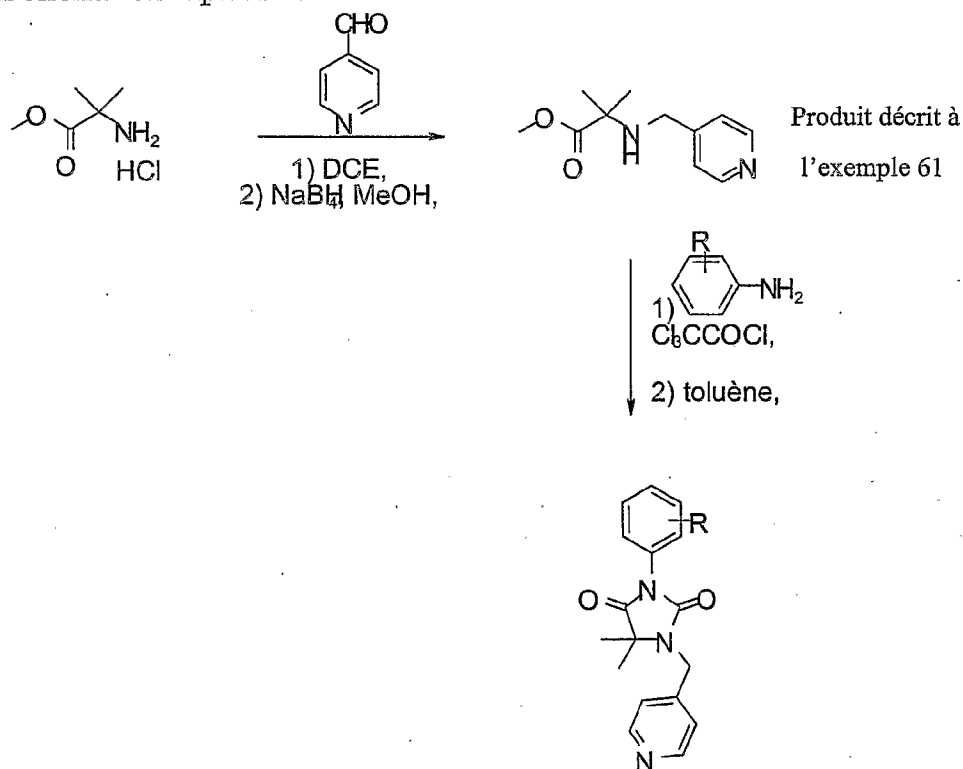
25 l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé

vers les détecteurs, à raison de 75% vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25% restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est
5 éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à
10 l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel
15 FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge
20 Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

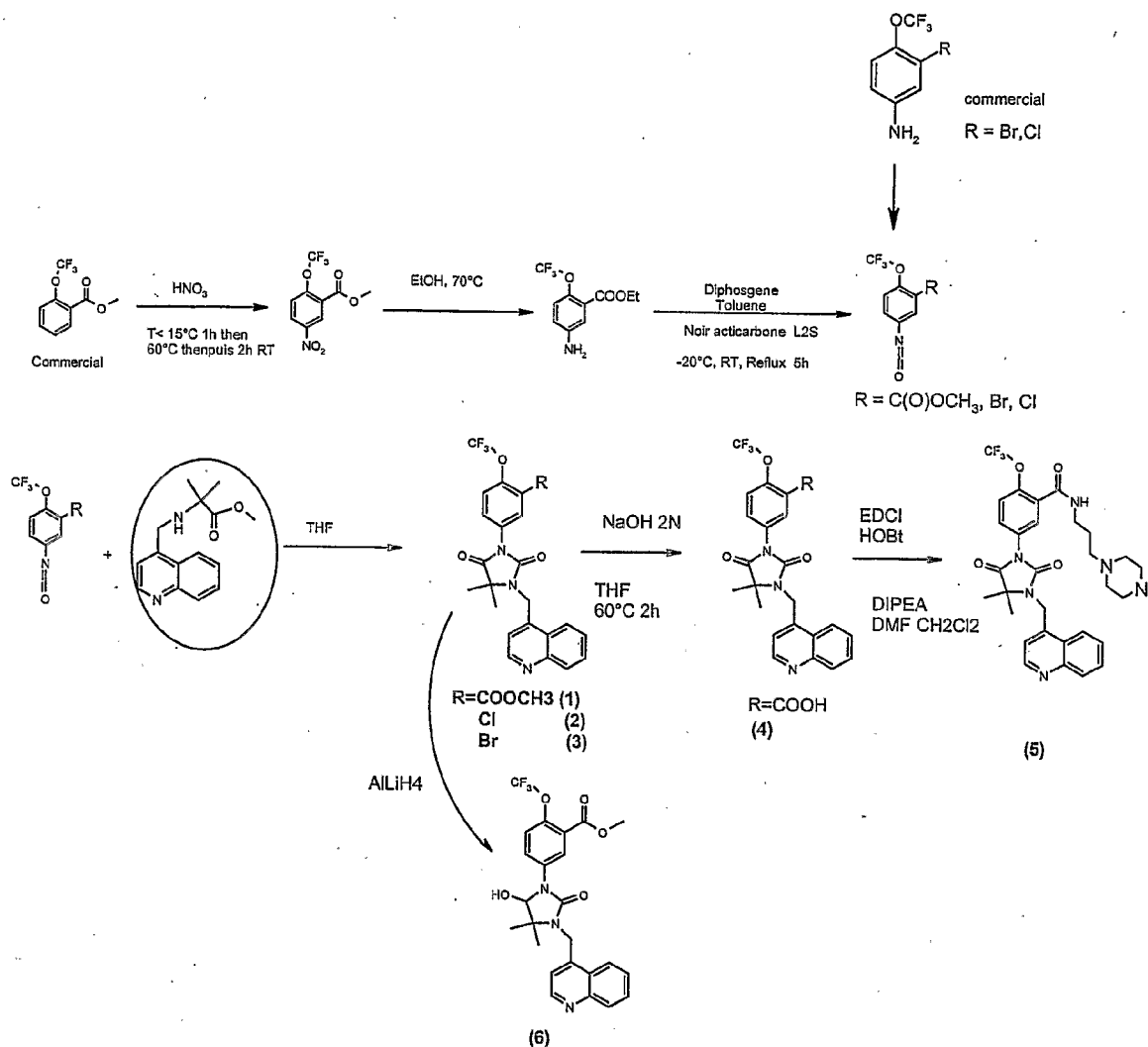
Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100.
25 L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800.
30 Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 μm (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA).
35 dans l'eau contenant 0,05% (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit

de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 minutes.

- 5 Les produits des exemples 244 à 255 de la présente invention ont été préparés comme indiqué dans la partie expérimentale et suivant la voie de synthèse générale du schéma ci-après :



- 10 Les produits des exemples 256 à 263 de la présente invention ont été préparés selon les schémas réactionnels 1 et 2 indiqués ci-dessous dans lesquels les chiffres 1 à 8 correspondent respectivement aux exemples 256 à 263 : les produits des exemples 256 à 261 (soit produits 1 à 6)
- 15 ont été préparés selon le schéma 1 et les deux composés thiohydantoïne des exemples 262 et 263 (soit produits 7 et 8) ont été préparés selon le schéma 2.

SCHEMA 1

Le composé nitré est préparé par nitration du 2-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester par nitration 5 (acide nitrique fumant) en contrôlant la température.

Selon les conditions décrites dans le brevet PCT Int. Appl. (2000), 564 : WO 0069810.

L'amine correspondante est préparée par réduction de la fonction nitrée en présence SnCl_2 dans l'éthanol selon le 10 même brevet.

L'isocyanate est préparé par réaction du diphosgene en solution dans le toluène à -20°C dans les conditions usuelles connues. L'isocyanate est mis en réaction avec

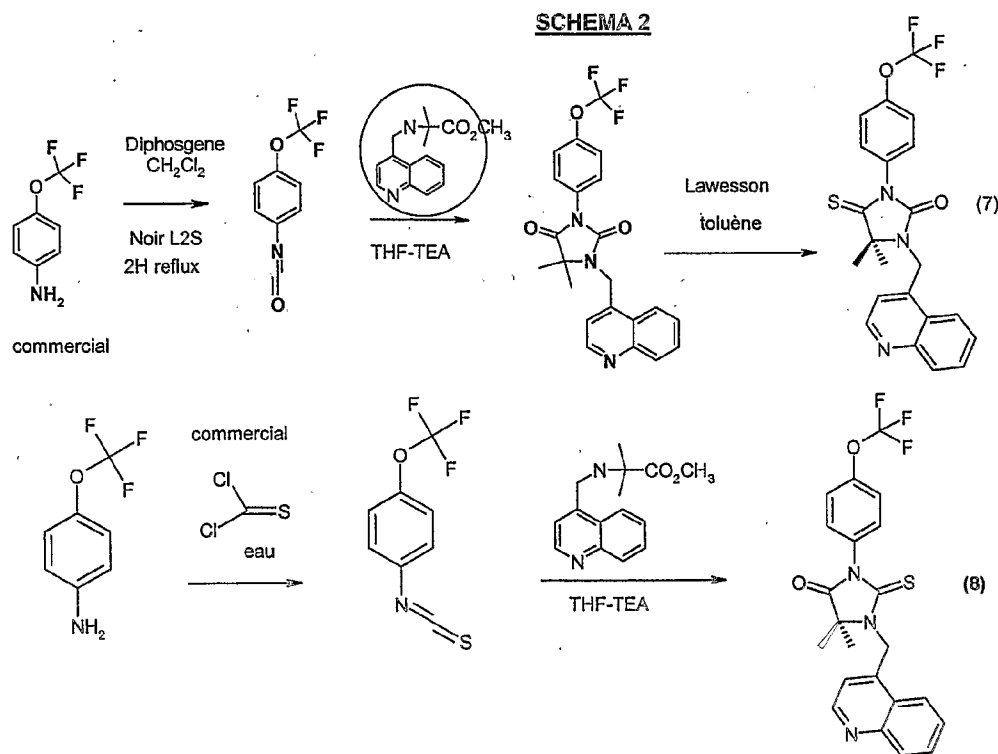
le dérivé quinoléine préparé selon les méthodes connues afin de préparer l'hydantoïne voulue.

L'acide est obtenu par saponification en utilisant de la soude 2N dans le THF à 60°C.

- 5 L'amide est préparé par couplage de l'amine voulue en utilisant EDCI comme agent de couplage (conditions classiques de couplage).

L'alcool est obtenu par réduction de l'ester dans le THF en présence AlLiH_4 .

- 10 Les dérivés halogénés $\text{R} = \text{Cl}$ et $\text{R} = \text{Br}$ sont préparés à partir des anilines commerciales selon le même schéma de synthèse.



- 15 Les exemples dont la préparation suit illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhane-sulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Dans une seringue de 50 ml munie d'un fritté, est mise en suspension 2 g (1,02 mmoles) de Polystyrène AM RAM (résine Rink) (0,51 mmol/g) dans 20 ml de DMF. Après 10 minutes d'agitation le DMF est filtré et remplacé par 5 10 ml de solution à 20 % de pipéridine dans le DMF. Après une heure d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée et la résine lavée successivement par 3 X 10 ml de DMF, 2 X 10 ml de méthanol, et 3 X 10 ml de DMF. Une solution de 0,94 g de Fmoc-Ala(OH) (3 mmoles), 0,41 g 10 de HOBt (3 mmoles) et 0,48 ml de DIC (3 mmoles) dans 10 ml de DMF est additionnée à la résine. La seringue est laissée une nuit sous agitation à température ambiante, puis la résine est lavée successivement par 5 X 10 ml de DMF, 3 X 10 ml de MeOH et 5 X 10 ml de DCM. Ensuite, 15 10 ml de solution de pipéridine à 20 % dans le DMF sont introduits dans la seringue. Après 1 heure d'agitation, la solution est filtrée et la résine lavée par 5 X 10 ml de DMF, 2 X 10 ml de MeOH, 3 X 10 ml de DCM et 3 X 10 ml de THF. Puis une solution de 0,79 g de quinoline 20 4-carboxaldéhyde (5,1 mmoles) dans 10 ml d'un mélange 50/50 de THF/TEOF est additionnée à la résine. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée et la résine lavée avec 10 X 10 ml de THF. A la résine est ensuite additionnée 0,63 g de cyanoborohydrure 25 de sodium dans un mélange de 1,5 ml de MeOH, 3,5 ml de dichloroéthane et 0,1 ml d'acide acétique. La résine est laissée une nuit sous agitation, puis après filtration, lavée par 10 X 10 ml de DCM, 3 X 10 ml de MeOH et 5 X 10 ml de DCM.

30 Parallèlement, une solution de 0,563 g de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline (2,5 mmoles) est traitée avec 0,25 g de triphosgène (0,83 mmole) suivi par 0,23 ml de pyridine (2,5 mmoles) à 0°C sous azote. Après que la température est progressivement remontée à TA, la 35 réaction est laissée 2 heures sous agitation, puis 0,23 ml de pyridine dans 1 ml de DMF est de nouveau

additionné au mélange. La solution obtenue est transférée dans la seringue qui est laissée sous agitation 2 heures. La solution est ensuite filtrée et la résine lavée par 5 X 10 ml de DCM, 3 X 10 ml de MeOH et 5 X 10 ml de DCM. 5 Finalement la résine est traitée avec 5 ml de solution à 95 % d'acide trifluoroacétique dans l'eau. Le mélange est maintenu 2 heures sous agitation puis filtré. La résine est lavée avec 2 ml de MeOH, suivis de 2 ml de DCM. Les filtrats rassemblés sont évaporés sous vide. 280 mg de 10 produit brut sont ainsi obtenus. Après purification par LC-MS préparative, 240 mg (rendement global = 41 %) de produit attendu sont isolés sous forme de solide blanc.

EIMS ($[M+H]^+$) : 464

Temps de rétention (TR) = 3,12 min (colonne YMC Basic 15 S5 ; gradient ACN/H₂O 2-85 % en 7 min)

RMN-H1 (300MHz) (CDCl₃) : 1,59(d, 3H) ; 4,11(t, 1H) ; 5,01 et 5,55(AB, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,89(m, 1H) ; 7,99(m, 3H) ; 8,15(m, 2H) ; 8,30(d, 1H) , 8,50(d, 1H) ; 9,22(d, 1H) .

Exemple 2 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-4-méthyl-3-quinolin-4-ylméthyl-5-thioxo-1-(4-trifluoro-méthanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2-one 20

La résine 3, 0,036 mmole, préparée selon l'exemple 1, est utilisée pour la préparation du composé.

33 mg de thiocarbonyldiimidazole (0,18 mmole) sont 25 additionnés à une solution de 41 mg de 4-(trifluorométhane-sulfonyl)aniline (0,18 mmole) dans 3 ml de DCM. Le mélange réactionnel est maintenu 2 heures sous agitation à température ambiante, puis directement ajouté à la résine. Après 2 heures d'agitation, la 30 solution est filtrée puis la résine est lavée avec 5 X 2 ml de DCM, 3 X 5 ml de MeOH et 5 X 2 ml de DCM.

Enfin, 2 ml de solution à 95 % de TFA dans l'eau sont additionnés à la résine. Après 2 heures d'agitation, le mélange est filtré, la résine lavée avec 1 ml de MeOH et 35 1 ml de DCM. Les filtrats rassemblés sont chauffés à 60°C

pendant 2 heures, puis concentrés sous vide. Après purification par LC-MS préparative, on isole 1,8 mg de produit attendu.

EIMS [(M+H)+] : 480

- 5 TR= 4,72 min (colonne YMC Basic S5 ; gradient ACN/H₂O 2-85 % en 7 min)

Exemple 3 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- 10 Le composé est préparé à partir de 0,025 mmole de résine, 0,075 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,125 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,0625 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on
- 15 obtient 5,6 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]+) : 414

TR= 2,72 min

Exemple 4 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- Le composé est préparé à partir de 0,025 mmole de résine, 0,075 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,125 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,0625 mmole de 4-(trifluorométhylsulfanyl)aniline, de la même façon que
- 25 l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 1,3 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]+) : 382

TR= 2,83 min

- Exemple 5 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

Le composé est préparé à partir de 0,025 mmole de résine, 0,075 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,125 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,0625 mmole de

4-(trifluorométhanéthio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 0,6 mg de produit attendu.

EIMS ([M+H]⁺) : 432

5 TR= 3,14 min

Exemple 6 : Préparation du trifluoroacétate de 1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 4 mmoles de résine,
10 12 mmoles de N-Fmoc-Gly(OH), 20 mmoles de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 10 mmoles de 4-(trifluorométhane-sulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 1 g de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 450

TR= 3,20 min

Exemple 7 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhane-sulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,25 mmole de résine, 0,75 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 1,25 mmole de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,625 mmole de 4-(trifluorométhane-sulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 22 mg de
25 produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 478

TR= 4,26 min

Exemple 8 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhane-sulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluoro-

méthanesulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 10 mg de produit attendu

EIMS ($[M+H]^+$) : 464

5 TR= 4,36 min

Exemple 9 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine,
10 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanéthio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 11 mg de produit attendu

15 EIMS ($[M+H]^+$) : 432

TR= 4,50 min

Exemple 10 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,28 mmole de résine, 0,84 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 1,4 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,70 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 105 mg de produit attendu

EIMS ($[M+H]^+$) : 414

TR= 2,40 min

Exemple 11 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,28 mmole de résine, 0,84 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 1,4 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,70 mmole de 4-(trifluorométhanéthio)

aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 91 mg de produit attendu.

EIMS ($[M+H]^+$) : 382

5 TR= 2,52 min

Exemple 12 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine,
10 0,12 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 17 mg de produit attendu

15 EIMS ($[M+H]^+$) : 396

TR= 4,20 min

Exemple 13 : Préparation du trifluoroacétate (S)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient

25 16 mg de produit attendu

EIMS ($[M+H]^+$) : 428

TR= 4,07 min

Exemple 14 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-4-méthyl-3-pyridin-4-ylméthyl-5-thioxo-1-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-2-one

30 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,20 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanethio)

aniline, de la même façon que l'exemple 2. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 1,7 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 398

5 TR= 4,51 min

Exemple 15 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-4-méthyl-3-pyridin-4-ylméthyl-5-thioxo-1-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidin-2-one

Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine,
10 0,12 mmole de N-Fmoc-L-Ala(OH), 0,20mmole de 4-pyridine-carboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 2. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 2,2 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 430

TR= 4,34 min

Exemple 16 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-4-méthyl-3-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-5-thioxo-1-(4-trifluorométhylsulfonyl-phényl)-imidazolidin-2-one

20 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhylthio)aniline, de la même façon que l'exemple 2. Après purification par LC-MS préparative, on obtient

25 1,9 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 412

TR= 4,60 min

Exemple 17 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-4-méthyl-3-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-5-thioxo-1-(4-trifluorométhylsulfonyl-phényl)-imidazolidin-2-one

30 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluoro-

méthanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 2. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 4,5 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 444

5 TR= 4,41 min

Exemple 18 : Préparation du trifluoroacétate (R)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine,
10 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 14 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 396

TR= 4,22 min

Exemple 19 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-méthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 6,3 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 428

TR= 4,10 min

Exemple 20 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-4-méthyl-3-quinolin-4-ylméthyl-5-thioxo-1-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-2-one

30 Le composé est préparé à partir de 0,04 mmole de résine, 0,12 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,20 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,10 mmole de 4-(trifluoro-

méthanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 2. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 0,4 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 448

5 TR= 4,89 min

Exemple 21 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Val(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 0,3 mg de produit attendu

15 TR= 4,01 min

EIMS ([M+H]⁺) : 460

Exemple 22 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-isopropyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhane-sulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Val(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS
25 préparative, on obtient 1 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 492

TR= 3,91 min

Exemple 23 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-Benzyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Phe(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de

4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 8,9 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 508

5 TR= 4,11 min

Exemple 24 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-Benzyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Phe(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,9 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 540

TR= 4,01 min

Exemple 25 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-Benzyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Phe(OH), 0,25 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 11,1 mg de
25 produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 490

TR= 3,76 min

Exemple 26 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-isobutyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Leu(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de

4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,9 mg de produit attendu

TR= 4,02 min

5 EIMS ([M+H]⁺) : 506

Exemple 27 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Tyr(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,1 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 524

TR= 3,75 min

Exemple 28 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Tyr(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 1.8 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 556

TR= 3,66 min

Exemple 29 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Tyr(OH), 0,25 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhane-

sulfonyl) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 0,7 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺): 506

5 TR= 3,48 min

Exemple 30 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-(1-hydroxy-éthyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Thr(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 4,2 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 462

TR= 3,52 min

Exemple 31 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-(1-hydroxy-éthyl)-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Thr(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on
25 obtient 3,4 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 494

TR= 3,43 min

Exemple 32 : Préparation du trifluoroacétate de, 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 7,5 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 444

5 TR= 3,68 min

Exemple 33 : Préparation du trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione, trifluoroacétate

10 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 3,8 mg de
15 produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 476

TR= 3,60 min

Exemple 34 : Préparation du trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-pyridine-carboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhane-thio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après
25 purification par LC-MS préparative, on obtient 1,7 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 394

TR= 3,43 min

Exemple 35 : Préparation du trifluoroacétate de 4-pyridin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-pyridine-carboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhane-

sulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 1,4 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 426

5 TR= 3,35 min

Exemple 36 : Préparation du trifluoroacétate de, (R)-5-Benzo[b]thiophen-3-ylméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-benzothiénylAla(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 596

TR= 4,12 min

Exemple 37 : Préparation du trifluoroacétate de, (R)-5-Benzo[b]thiophen-3-ylméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-benzothiénylAla(OH), 0,25 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 1,4 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 514

TR= 3,35 min

Exemple 38 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-5-Benzo[b]thiophen-3-ylméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-benzothienylAla(OH), 0,25 mmole de 4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 8,5 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 546

5 TR= 3,90 min

Exemple 39 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-Pyridin-2-ylméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de N-Fmoc-D-2-pyridine-Ala(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 7,5 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 509

TR= 3,47 min

Exemple 40 : Préparation du trifluoroacétate de (S)-5-pyridin-2-ylméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-2-pyridine-Ala(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on
25 obtient 1,6 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 541

TR= 3,41 min

Exemple 41 : Préparation du trifluoroacétate de (R)-1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de N-Fmoc-D-Ala(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 8,3 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 398

5 TR= 4,26 min

Exemple 42 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de
10 résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhoxy) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,5 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 430

TR= 4,33

Exemple 43 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio) aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 9,4
25 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 446

TR= 4,58 min

Exemple 44 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthoxy)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,5 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 394

5 TR= 4,06 min

Exemple 45 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 13,1 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 410

TR= 4,30 min

Exemple 46 : Préparation du trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-1-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 9,6 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 442

TR= 4,18 min

Exemple 47 : Préparation du trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthoxy)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 6,9 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 394

5 TR= 4,15 min

Exemple 48 : Préparation du trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 9,7 mg de produit attendu

15 EIMS ([M+H]⁺) : 412

TR= 4,39 min

Exemple 49 : Préparation du trifluoroacétate de 1-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-AIB-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 15,2 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 444

TR= 4,30 min

Exemple 50 : Préparation du trifluoroacétate de 4-quinolin-4-ylméthyl-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4] heptane-5,7-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-quinolinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhoxy)

aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 4,1 mg de produit attendu

EIMS ([M+H]⁺) : 428

5 TR= 4,24 min

Exemple 51 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 4-pyridine-carboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhoxy)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 3 mg de produit attendu.

15 EIMS ([M+H]⁺) : 392

TR= 3,95 min

Exemple 52 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhyl-sulfanylphényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5 mg
25 de produit attendu.

EIMS ([M+H]⁺) : 408

TR= 4,24 min

Exemple 53 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-méthyl-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 3-méthyl-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 1,9 mg de produit attendu.

EIMS ([M+H]⁺) : 440

5 TR= 4,11 min

Exemple 54 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhoxy-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine,
10 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhoxy)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 5,5 mg de produit attendu.

15 EIMS ([M+H]⁺) : 394

TR= 4,04 min

Exemple 55 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-Hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

20 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluorométhanethio)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient
25 0,7 mg de produit attendu.

EIMS ([M+H]⁺) : 410

TR= 4,34 min

Exemple 56 : Préparation du trifluoroacétate de 4-(3-hydroxy-pyridin-4-ylméthyl)-6-(4-trifluorométhane-sulfonyl-phényl)-4,6-diaza-spiro[2.4]heptane-5,7-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,05 mmole de résine, 0,15 mmole de Fmoc-ACPC-(OH), 0,25 mmole de 3-hydroxy-4-pyridinecarboxaldéhyde, et 0,125 mmole de 4-(trifluoro-

méthanesulfonyl)aniline, de la même façon que l'exemple 1. Après purification par LC-MS préparative, on obtient 2,5 mg de produit attendu

EIMS ($[M+H]^+$) : 442

5 TR= 4,17 min

Exemple 57 : Préparation de la 5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfonyl-phényl)-dihydro-pyrimidine-2,4-dione

588 mg (1 mmol) de résine Wang polystyrène (1,7 mmol/g),
10 sont lavés par 2X5ml de DMF, 1 X 5 ml de DCM puis traités par une solution de 0,49 g d'acide N-Fmoc-3-amino-2-(R,S)-méthyl-propionique (1,5 mmole), 0,24 g de pyridine (3 mmoles) dans 5 ml de DMF immédiatement suivi de 0,31 g de chlorure de l'acide 2,6-dichlorobenzoïque (addition
15 goutte à goutte pour contrôler l'exothermie). Le mélange réactionnel est laissé une nuit sous agitation à température ambiante. Le mélange est filtré puis la résine lavée avec 1 X 5 ml de DMF, 1 X 5 ml de DCM et 2 X 5 ml de DMF et ensuite traitée par 5 ml de solution à
20 10 % de pipéridine dans le DMF. La résine est ensuite lavée avec 2 x 5 ml de DMF, 1 x 5 ml de DCM, 1 x 5 ml de DMF, 1 x 5 ml de DMF, 4 x 5 ml de DCM, 4 x 5 ml de MeOH et séchée sous vide. 0,94 g de 4-quinolinecarboxaldéhyde (6 moles) dans 16 ml de mélange 50/50 de THF/TMOF est
25 additionné à la résine qui est maintenue sous agitation une nuit. La résine est ensuite lavée 3 fois par 5 ml du même mélange THF/TMOF puis traitée par 12 ml de solution 1M de cyanoborohydrure de sodium dans le THF (12 mmoles) en présence de 1,2 ml de MeOH et 0,12 ml d'acide
30 acétique. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la résine est lavée avec 1 X 5 ml de THF, 4 X 5 ml de solution à 30 % d'acide acétique dans le DMF, 1 X 5 ml de MeOH, 1 X 5 ml de THF, 1 X 5 ml de DMF, 1 X 5 ml de THF, 1 X 5 ml de MeOH et séché sous vide.
35 Parallèlement, 0,121 g de triphosgène (0,41 mmole) dans

1 ml de DCM est additionné goutte à goutte à une solution de 0,281 g de 4-(trifluorométhane-sulfonyl)aniline (1,25 mmole) et 0,1 g de pyridine (1,25 mmole) dans 2 ml de DCM. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, la même quantité de pyridine est additionnée suivi par la résine précédemment préparée. Le mélange est agité une nuit puis filtré. La résine est lavée avec 1 X 5 ml de MeOH, 1 X 5 ml de THF, 1 X 5 ml de MeOH, 1 X 5 ml de DMF, 1 X 5 ml de THF, 1 X 5 ml de MeOH et 3 X 5 ml de THF et séchée sous vide. La résine est ensuite traitée par 154 mg de DBU (1 mmole) dans 5 ml de DCM et laissée une nuit sous agitation. Finalement la dihydrouracile est obtenue par traitement de la résine avec 5 ml de solution à 2 % d'acide acétique dans le THF. Après purification par HPLC préparative, 90 mg de produit attendu est isolé.

EIMS ([M+H]⁺) : 477

TR= 1,83 min (gradient ACN/H₂O 20-100 % en 5 min)

Exemple 58 : (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Cet exemple décrit une nouvelle préparation de l'exemple 5 ci-dessus.

Un mélange de 0,71 g d'ester éthylique de l'acide (S)-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque et de 1,42 g de 4-(trifluorométhanesulfanyl-phényl)isocyanate dans 15 ml de THF est agité 15 heures à température ambiante sous atmosphère d'argon. Après évaporation du solvant sous pression réduite, 20 ml de dichlorométhane sont ajoutés. Le précipité est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par flash-chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/MeOH, 95/5 en volume comme éluant, Ar). 0,69 g de (S)-5-méthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sont isolés sous forme d'une poudre blanche.

[α]_D= -33.1° +/- 0,8° (MeOH)

Masse: EI m/z = 431 M+. pic de base

m/z = 143 [C₁₀H₉N]⁺.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (d, J = 5,5 Hz : 3H) ; 4,35 (q, J = 5,5 Hz : 1H) ; 5,08 (d, J = 17 Hz : 1H) ; 5,25 (d, J = 17 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,65 à 7,75 (mt : 1H) ; 7,70 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,10 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,25 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,90 (d, J = 5 Hz : 1H).

Ester éthylique de l'acide (S)-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque (P-31397-073-1)

Un mélange de 2 g d'ester éthylique de L-alanine sous forme de chlorhydrate et de 1,83 ml of triéthylamine dans 30 ml de dichlorométhane est agité à température ambiante pendant 10 minutes. Puis 2,05 g de quinoline-4-carbaldéhyde sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures puis concentré sous pression réduite. 35 ml d'éthanol sont ensuite ajoutés ; la solution est refroidie à 0°C puis 0,49 g de borohydrure de sodium sont ajoutés par portion. L'agitation est maintenue pendant 15 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré ; le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5 en volumes comme éluant, Ar). 0,71 g d'ester éthylique de l'acide (S)-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque sont obtenus sous forme d'une huile rose.

Masse : EI m/z = 258 M+.

m/z = 185 [M - COOCH₂CH₃]⁺ pic de base

m/z = 142 [C₁₀H₈N]⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,22 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,28 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 2,72 (mf : 1H) ; 3,42 (mt : 1H) ; de 4,00 à 4,20 (mt : 1H) ; 4,13 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 4,27 (d large, J =

16 Hz : 1H) ; 7,55 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 7,64 (ddd, J = 8,5 - 7,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,77 (ddd, J = 8,5 - 7,5 et 1 Hz : 1H) ; 8,04 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,22 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,86 (d, J = 5 Hz : 1H).

5 **Exemple 59 : 5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

Cet exemple décrit une nouvelle préparation de l'exemple 42 ci-dessus.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 58 avec 600 mg d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque au lieu de l'ester éthylique de l'acide (S)-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque utilisé à l'exemple 58 et de 1,114 g de 4-(trifluorométhoxy-phényl)isocyanate au lieu du 4-(trifluorométhanesulfanyl-phényl)isocyanate utilisé à l'exemple 58. Après purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂ comme éluant, Ar) puis une seconde purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, cyclohexane/ AcOEt 60/ 40 en volumes comme éluant, Ar), 20 710 mg du produit recherché sont obtenus.

Masse : EI m/z = 429 M+. pic de base

m/z = 414 [M - CH₃]+

m/z = 359 [M - C₄H₆O]+.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,46 (s : 6H) ; 5,16 (s : 2H) ; 7,55 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,69 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,70 (mt : 1H) ; 7,83 (ddd, J = 8 - 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,09 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,27 (d 30 large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,88 (d, J = 5 Hz : 1H).

Préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-((quinolin-4-ylméthyl)-amino)-propanoïque

Un mélange de 1,5 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide α-aminoisobutyrique et de 1,4 ml de

triéthylamine dans 30 ml de dichlorométhane est agité à 0°C pendant 20 minutes. Ensuite 1 g de sulfate de magnésium et 1,5 g de quinoline-4-carbaldéhyde sont ajoutés. L'agitation est maintenue 15 heures à 5 température ambiante puis le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 35 ml de méthanol, la solution obtenue refroidie à 0°C. 0,4 g de borohydrure de sodium sont ajoutés par portion et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 10 15 heures. Le précipité formé est filtré, le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans de l'éther diisopropylique. On obtient 600 mg du produit attendu sous forme d'une huile rose.

15 Masse : DCI $m/z = 259$ $[M+H]^+$
 $m/z = 199$ $[M+H - HCOOCH_3]^+$

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1,36 (s : 6H) ; 2,68 (t large, $J = 7$ Hz : 1H) ; 3,69 (s : 3H) ; 4,11 (d, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,60 (d large, 20 $J = 5$ Hz : 1H) ; 7,63 (ddd, $J = 9 - 8,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,76 (ddd, $J = 9 - 8,5$ et 1 Hz : 1H) ; 8,03 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,20 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,85 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

Exemple 60 : 5,5-diméthyl-1-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin- 25 4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 59 à partir de 180 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(3-chloro-6-méthoxy- 30 quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque au lieu de l'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque utilisé à l'exemple 59 et de 267 mg de 4-(trifluorométhoxy-phényl)isocyanate. Après purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO_2 , 35 cyclohexane/ AcOEt 80/ 20 en volumes comme éluant, Ar),

on obtient 137 mg du produit attendu.

Masse : EI m/z = 493 M^+ . massif isotopique du pic
monochloré m/z = 458 $[M - Cl]^+$ pic de base

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en
5 ppm) : 1,27 (s : 6H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,27 (s : 2H) ;
7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,56 (d large, J = 8,5
Hz : 2H) ; 7,68 (dt, J = 8,5 et 2 Hz : 2H) ; 7,79 (d, J =
3 Hz : 1H) ; 8,01 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,80 (s : 1H).

Préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-
10 [(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-amino]-
propanoïque (P-31397-099-1)

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire
décrit à l'exemple 59 à partir de 1 g du chlorhydrate de
l'ester méthylique de l'acide α -aminoisobutyrique, 1,25 g
15 de (3-chloro-6-méthoxy-quinolin)-4-carbaldéhyde au lieu
du quinolin-4-carbaldéhyde utilisé à l'exemple 59, 0,66 g
de triéthylamine et 250 mg de borohydrure de sodium.
Après purification par flash-chromatographie (SiO_2 ,
cyclohexane/ AcOEt 70/30 volumes comme éluant, Ar), on
20 obtient 180 mg du produit attendu.

Masse : EI m/z = 322 M^+ . massif isotopique du pic
monochloré m/z = 263 $[M - COOCH_3]^+$ pic de base, massif
isotopique du pic monochloré m/z = 206 $[M - C_5H_{10}O_2N]^+$
massif isotopique du pic monochloré

25 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en
ppm) : 1,39 (s : 6H) ; 2,47 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ;
3,74 (s : 3H) ; 3,98 (s : 3H) ; 4,04 (d, J = 7,5 Hz :
2H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,66 (d, J = 3 Hz :
1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (s : 1H).

30 Préparation de la (3-chloro-6-méthoxy-quinolin)-4-
carbaldéhyde (P-31397-097-1)

Une solution de 2 g de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy-
quinoléine dans 50 ml de THF est refroidie à $-78^\circ C$.
6,9 ml d'une solution 1,6 M de nBuLi dans le dioxane sont
35 ajoutés. La solution est agitée pendant 2 heures à cette

température puis 1,7 ml de DMF sont ajoutés. Le mélange est agité à -60°C pendant 2 heures 30 minutes, puis on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante. 200 ml d'eau sont ensuite ajoutés. La phase
5 organique est extraite par 200 ml d'acétate d'éthyle, lavée par 5 x 200 ml d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, cyclohexane/AcOEt 80/20 en volumes comme éluant,
10 Ar). On obtient 1,2 g du produit attendu sous forme d'une poudre jaune.

Masse : EI m/z = 221 M+. pic de base, massif isotopique

du monochloré

15 m/z = 193 [M-CO]+. massif isotopique du pic monochloré

m/z = 150 [M-C₃H₃O₂]+ massif isotopique du pic monochloré

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
20 ppm) : 3,96 (s : 3H) ; 7,56 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,07 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,93 (s : 1H) ; 10,77 (s : 1H).

La préparation de la 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy-quinoléine est décrite dans le brevet français FR
25 2 816 618 à l'exemple 1.

Exemple 61 : 5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,726 g d'ester méthylique de l'acide -2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque dans
30 10 ml de tétrahydrofurane est ajouté 0,764 g de 4-(trifluorométhanesulfanyl-phényl)isocyanate. Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère d'argon pendant environ 3 jours à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle,
35 lavé successivement par de l'eau puis par une solution

saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur cartouche AIT de référence
5 FC-50SI chargée de 50 g de silice conditionnée et éluée au dichlorométhane à un débit de 10 ml par minute. Les fractions comprises entre 100 et 280 ml sont concentrées sous pression réduite et le résidu obtenu a été repris à l'éther éthylique, l'insoluble obtenu a été filtré. On
10 obtient ainsi 700 mg de 5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en
15 ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 4,66 (s : 2H) ; 7,44 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,69 (d t, $J = 8,5$ et $2,5$ Hz : 2H) ; 7,87 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,55 (dd, $J = 6$ et $1,5$ Hz : 2H) .

Masse IE $m/z=395$ M^+ . pic de base
20 $m/z=380$ $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$
 $m/z=219$ $\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$.
 $m/z=92$ $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$

Préparation de l'ester méthylique de l'acide-2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque (P-31402-151-1)

25 A une solution de 0,945 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide α -aminoisobutyrique dans 28 ml de dichloroéthane on charge successivement 1,04 ml de triéthylamine puis 0,659 g de pyridine-4-carbaldéhyde. Le mélange réactionnel est agité pour la nuit à une
30 température voisine de 20°C . Le mélange est purifié par filtration sur silice greffée aminopropyl Lichroprep Merck. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est repris par 25 ml de méthanol, 0,372 g de borohydrure de sodium sont ajoutés. Le mélange
35 réactionnel est agité pendant 48 heures à une température

voisine de 20°C, puis versé dans un mélange de solution normale d'hydroxyde de sodium/glace. Le mélange obtenu est extrait trois fois par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,726 g d'ester méthylique de l'acide-2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque sous forme d'huile dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,27 (s : 6H) ; 2,69 (t large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 3,64 (s : 3H) ; 3,65 (d, $J = 5$ Hz : 2H) ; 7,35 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,47 (dd, $J = 6$ et 1,5 Hz : 2H).

Masse IC $m/z=209$ MH⁺ pic de base
 $m/z=149$ (M-C₂H₄O₂)⁺

Exemple 62 : 1-Pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,300 g de 3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 6 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajoutés 0,087 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté successivement 0,152 ml de triéthylamine, 0,274 g de bromhydrate de 4-(bromométhyl) pyridine puis de l'eau glacée après 10 minutes. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 50 g de silice greffée octadécyl Amicon 50 μm de réf. conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5) (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/min. Les fractions comprises entre 580 et 630 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,220 g de 1-pyridin-

4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche dont
les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en
5 ppm) : 4,16 (s : 2H) ; 4,65 (s : 2H) ; 7,42 (d large, $J =$
6 Hz : 2H) ; 7,64 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,87 (d
large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,57 (d large, $J = 6$ Hz : 2H).

Masse IE $m/z=367$ M+. pic de base

$m/z=219$ $\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$.

10 $m/z=92$ $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$

Le composé 3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
imidazolidine-2,4-dione est décrit dans le brevet
US4496575

Exemple 63 : 5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-
15 trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,150 g de 5,5-diméthyl-3-(4-
trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans
3 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte
d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté
20 0,042 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à
cette température pendant 30 minutes, est ajouté
successivement 0,094 ml de triéthylamine, 0,132 g de
bromhydrate de 4-(bromométhyl) pyridine puis de l'eau
glacée après 10 minutes. Le mélange réactionnel est
25 déposé sur une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec
30 g de silice greffée octadécyl Amicon 50 μm
conditionnée successivement par le mélange
(eau/acétonitrile) (5/95) (v/v) puis par le mélange
(eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été
30 effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5) (v/v)
en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 %
d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/minute.
Les fractions comprises entre 300 et 450 ml sont
concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,1 g

de mélange qu'on purifie à nouveau sur une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 50 g de silice greffée octadécyl Amicon 50 μm de réf. conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95),
5 (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5) (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/min. Les fractions
10 comprises entre 550 et 750 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,060 g de 5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 4,65 (s : 2H) ; 7,44 (d large, $J = 6 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,53 (d large, $J = 8,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,64 (dt, $J = 8,5$ et $2,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 8,54 (d large, $J = 6 \text{ Hz}$: 2H).

Masse IE $m/z=379 \text{ M}^+$. pic de base

20 $m/z=364 \text{ (M-CH}_3\text{)}^+$

$m/z=203 \text{ C}_8\text{H}_4\text{NO}_2\text{F}_3^+$.

$m/z=92 \text{ C}_6\text{H}_6\text{N}^+$

Préparation du 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

25 A une suspension de 8,7 g diphosgène et de 1 g de noir végétal dans 100 ml de toluène, à une température voisine de -20°C , est ajouté en 15 minutes, une solution de 7,08 g de 4-trifluorométhoxy-aniline dans 50 ml de toluène. Le mélange est agité jusqu'à une température
30 voisine de 20°C , puis chauffé au reflux pendant 3 heures. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C , puis filtré sur célite, 5 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide α -aminoisobutyrique, 50 ml de toluène et 10 ml de triéthylamine sont ajoutés au
35 filtrat. Le mélange ainsi obtenu est porté au reflux

pendant 16 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le précipité est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur une colonne garnie
5 de silice, conditionnée puis éluée par le mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (50/50), (v/v). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées sous pression réduite et l'on obtient ainsi 3,4 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-
10 2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE $m/z=288$ M+. pic de base

$m/z=273$ (M-CH₃)⁺

$m/z=203$ C₈H₄NO₂F₃⁺.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
15 ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 7,49 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,55 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,63 (mf : 1H)).

Exemple 64 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-5,5-diméthyl-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione.

20 Le composé est préparé à partir de 0,16 mmol de résine, 0,48 mmol de Fmoc-AIB-(OH), 1,12 mmol de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,4 mmol de 4-(pentafluorothio)aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après purification par chromatographie LC-MS préparative, 5 mg
25 du produit espéré est obtenu.

EIMS ([M+H]⁺) : 472

Exemple 65 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

30 Le composé est préparé à partir de 0,16 mmol de résine, 0,48 mmol de Fmoc-AIB-(OH), 1,12 mmol de 4-pyridine-carboxaldéhyde, et 0,4 mmol de 4-(pentafluorothio)aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après

purification par chromatographie LC-MS préparative, 13,2 mg du produit espéré est obtenu.

EIMS ($[M+H]^+$) : 422

Exemple 66 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-1-quinolin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,1 mmol de résine, 0,3 mmol de N-Fmoc-Gly-(OH), 0,5 mmol de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,25 mmol de 4-(pentafluorothio) aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après purification par chromatographie LC-MS préparative, 18 mg du produit espéré est obtenu.

EIMS ($[M+H]^+$) : 444

Exemple 67 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,1 mmol de résine, 0,3 mmol de N-Fmoc-Gly-(OH), 0,5 mmol de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,25 mmol de 4-(pentafluorothio) aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après purification par chromatographie LC-MS préparative, 18 mg du produit espéré est obtenu.

EIMS ($[M+H]^+$) : 394

Exemple 68 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-1-pyridin-2-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,1 mmol de résine, 0,3 mmol de N-Fmoc-Gly-(OH), 0,5 mmol de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,25 mmol de 4-(pentafluorothio) aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après purification par chromatographie LC-MS préparative, 9 mg du produit espéré est obtenu.

EIMS ($[M+H]^+$) : 394

Exemple 69 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(pentafluorothio)-phényl]-1-pyridin-3-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Le composé est préparé à partir de 0,2 mmol de résine, 5 0,6 mmol de N-Fmoc-Gly-(OH), 1 mmol de 4-quinoline-carboxaldéhyde, et 0,5 mmol de 4-(pentafluorothio)aniline, de la même manière que dans l'exemple 1. Après purification par chromatographie LC-MS préparative, 42 mg du produit espéré est obtenu.

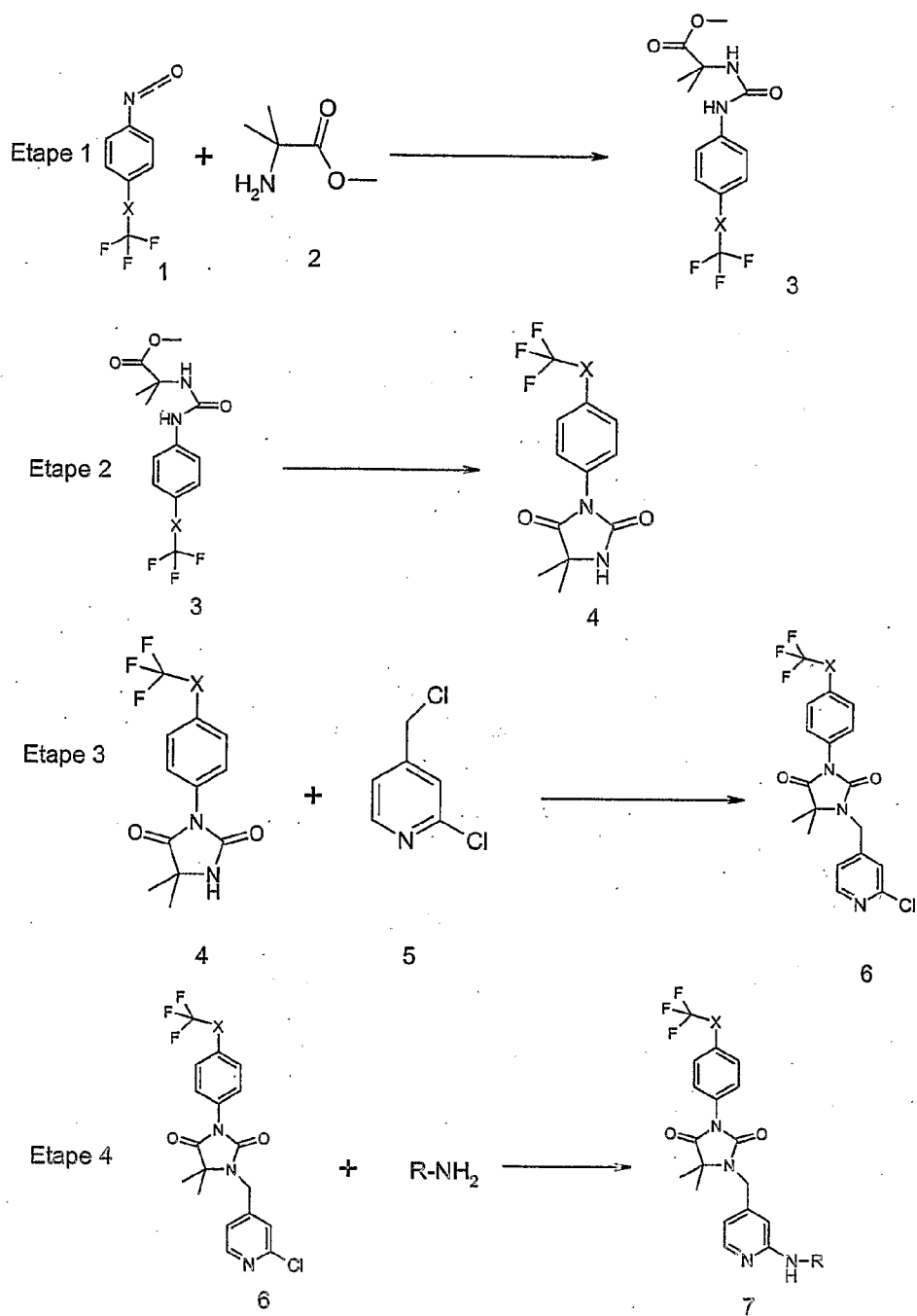
10 EIMS ($[M+H]^+$) : 394

Les 6 schémas réactionnels ci-après décrivent la préparation de produits de formule (I) selon la présente invention, notamment parmi les produits des exemples 70 à 178 qui suivent.

15 Le schéma 1 décrit la préparation de dérivés de l'hydantoïne avec des substituants amino aux deux positions du cycle pyridine (B2).

Schéma 1 :

144



R = Alkyle, Alkyle Aryle substitué, Alkyl-CO-, Alkyl-CO Aryl-CO- substitué

X = S ou O

Modes opératoires du schéma 1

Etape 1 :

(Synthèses décrites pour X = S, schéma analogue pour X = O).

Du 1-isocyanato-4-trifluorométhylsulfanyl-benzène
5 (14,27 g, 65 mmol) est dissous dans 30 ml de CH₂Cl₂ sec et est refroidi jusqu'à 0°C. 7,5 g (65 mmol) de N-éthylmorpholine est ajouté et ensuite 10 g (65 mmol) d'ester méthylque de l'acide 2-amino-2-méthyl-propionique. On laisse la réaction atteindre 25°C sur une période de
10 temps de 6 h, on lave avec de l'eau et après élimination du solvant 21,8 g du produit ester méthylque de l'acide 2-méthyl-2-[3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-propionique 3 sont isolés.

Etape 2 :

15 30 g d'ester méthylque de l'acide 2-méthyl-2-[3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-uréido]-propionique-3 sont dissous dans un mélange de 225 ml de HCl 3N et de 230 ml de dioxane, chauffés à reflux pendant 6 h et après refroidissement à 4°C le produit 5,5-diméthyl-3-(4-
20 trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est isolé sous forme de cristaux blancs (24,14 g).

Etape 3 :

De la 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione 3 (1 g, 3,29 mmol) est
25 dissoute dans 10 ml de DMF, 1,36 g de K₂CO₃ (3 Eq, 9,87 mmol) et 909 mg de 2-chloro-4-chlorométhyl-pyridine (3,95 mmol, 1,2 Eq) sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 20 heures. Le solvant est éliminé sous vide, le résidu est dissous dans du CH₂Cl₂ et
30 traité trois fois avec du charbon actif. Après élimination du solvant le produit 1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione est obtenu (3,2 g ; 56 %).

Données analytiques :

MS (LC-MS) : 429,05 ; Temps de rétention : 2,49 min.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ; 7,45 : m, 1H ;
7,6 : s, 1H ; 7,7 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,4 : m, 1H.

5 Préparation de 2-Chloro-4-chlorométhyl-pyridine

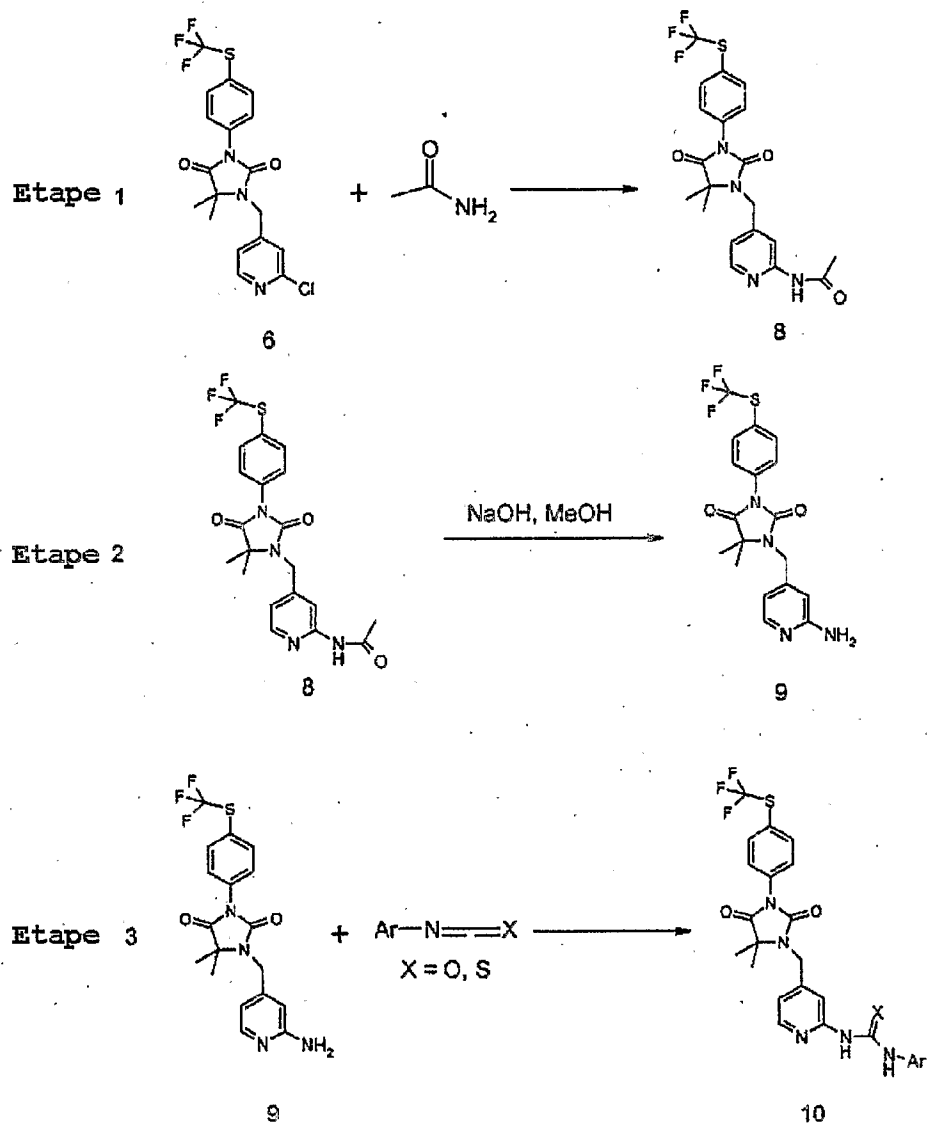
10 g de 2-chloro-4-méthyl-pyridine sont dissous dans
30 ml de CH₃CN et un mélange de AIBN (3 g) et de NCS
(30 g) est ajouté. Le mélange résultant est chauffé à
reflux pendant 4 h. Après élimination du solvant le
10 produit brut est davantage purifié par distillation
(Point d'ébullition : : 70°C, 20 mtorr).

Etape 4 : procédure générale pour l'amination catalysée
par le palladium du système cyclique pyridine dans la 1-
(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluo-
15 rométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

100 mg (0,23 mmol) de 1-(2-chloro-pyridin-4-
ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-
phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 20 mg de Pd(OAc)₂, 60 mg
de XANTPHOS et 300 mg de Cs₂CO₃ sont transférés dans un
20 tube de réaction avec un bouchon à vis équipé d'un joint
en caoutchouc et une atmosphère d'argon est générée dans
le tube. 1,5 équivalents (0,35 mmol) de l'amine ou de
l'amide approprié sont dissous dans 10 ml de toluène, la
solution est transférée dans le tube de réaction
25 mentionné ci-dessus et le mélange résultant est chauffé à
95°C pendant 6 à 10 heures en fonction de la progression
de la réaction contrôlée par LCMS.

Après filtration le solvant est éliminé sous vide et
le produit brut est davantage purifié par chromatographie
30 sur un système HPLC.

Le schéma 2 décrit la préparation de dérivés d'urée et de
thiourée.

Schéma 2 :

Modes opératoires du schéma 2 :

Etape 1 :

5 Cette étape est identique à l'étape 4 du schéma 1 avec de l'acétamide comme réactif dans la réaction catalytique.

Données analytiques pour le N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-10 1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide :

MS (LC-MS) : 452,11 ; Temps de rétention : 1,82 min.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 2,05 : s, 3H ; 4,65 : s, 2H ;
7,1 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : m,
1H ; 8,25 : m, 1H.

5 Etape 2 :

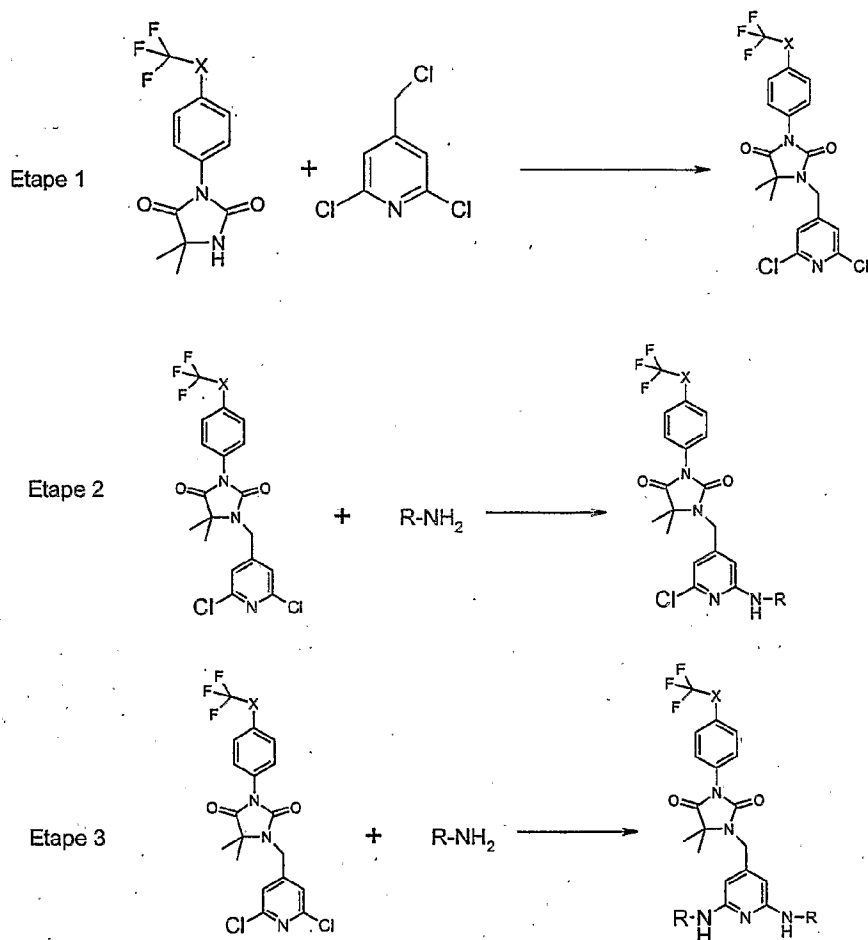
500 mg (1,11 mmol) de N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-
3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-yl-
méthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide est dissous dans du MeOH,
1,5 mmol de NaOMe sont ajoutés et le mélange résultant
10 est chauffé à reflux pendant 4 heures. Le solvant est
éliminé, le résidu est repris dans du CH₂Cl₂, lavé deux
fois avec une solution de NaHCO₃ à 10 % et de l'eau et la
phase organique est évaporée. 340 mg (75 %) de 1-(2-
amino-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-
15 trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
sont isolés de cette façon.

MS (LC-MS) : 410,10 ; Temps de rétention : 1,57.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,4 : s, 2H ; 6,35 : s, 2H ;
6,4 : m, 1H ; 6,5 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,9 : m, 3H.

20 Etape 3 : Procédure générale, tous les dérivés d'urée et
de thiourée sont préparés de cette façon

100 mg de 1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-
diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-
dine-2,4-dione sont dissous dans 5 ml de dioxane et
25 1,5 équivalents de l'isocyanate ou de l'isothiocyanate
correspondant sont ajoutés. La réaction est agitée à
température légèrement élevée jusqu'à la fin, qui est
contrôlée par LCMS. Le solvant est éliminé, une
purification supplémentaire est obtenue par
30 chromatographie sur un système HPLC.



R = alkyle, alkyle substitué, aryle, aryle substitué, alkyl-CO, alkyl-CO substitué, aryl-CO, aryl-CO substitué

X = S ou O

Schéma 3

Etape 1 :

(synthèses décrites pour X = S, schéma analogue pour
5 X = O)

De la 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-
phényl)-imidazolidine-2,4-dione (1 000 mg/3,29 mmol) est
dissoute dans 20 ml de DMF, du Cs₂CO₃ (3,21 g/9,9 mmol) et
de la 2,6-dichloro-4-chlorométhyl-pyridine
10 (774 g/3,9 mmol) sont ajoutés et le mélange résultant est
chauffé à 80°C pendant 6 heures. Le solvant est éliminé,
le résidu est dissous dans du CH₂Cl₂ et lavé trois fois

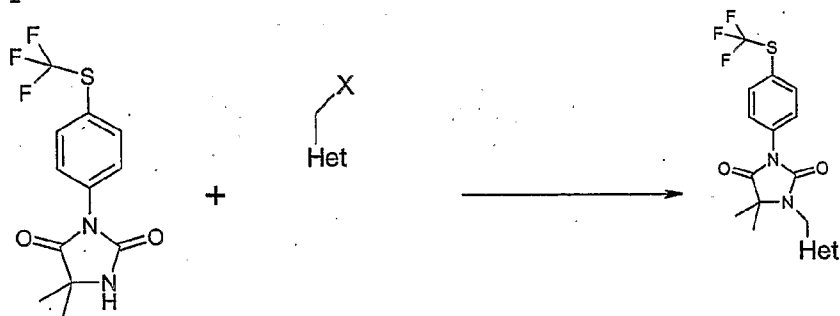
dans de l'eau. Après évaporation du solvant le matériau brut est davantage purifié par chromatographie sur un système HPLC.

Etape 2 : Procédure générale de mono-amination catalysée
 5 par le Pd de la 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-
diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-
dine-2,4-dione

Cette étape est identique à l'étape 4 du schéma 1,
 mais seulement 1 équivalent de l'amine ou de l'amide
 10 correspondant est utilisé.

Etape 3 : Procédure générale pour la bis-amination
 catalysée par le Pd de la 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

15 Cette étape est identique à l'étape 4 du schéma 1,
 mais à présent 2,2 équivalents de l'amine ou de l'amide
 correspondant sont utilisés.



Het = hétérocycle aromatique ou aliphatique
 X = Cl ou Br

Schéma 4 : Procédure générale pour l'alkylation de la
 20 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imida-
zolidine-2,4-dione avec des hétérocycles aromatiques ou
aliphatiques portant un substituant chlorométhyle ou
bromométhyle.

De la 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione (100 mg/0,33 mmol) est dissoute dans 10 ml de DMF, du Cs_2CO_3 (321 mg/0,99 mmol) et 0,49 mmol (1,5 équivalents) de l'hétérocycle aromatique ou aliphatique substitué par un groupe chlorométhyle ou bromométhyle correspondant sont ajoutés et le mélange résultant est chauffé à 80°C pendant 6 heures. Le solvant est éliminé et le matériau brut obtenu est davantage purifié par chromatographie sur un système HPLC.

Synthèses des exemples 175, 176 et 177

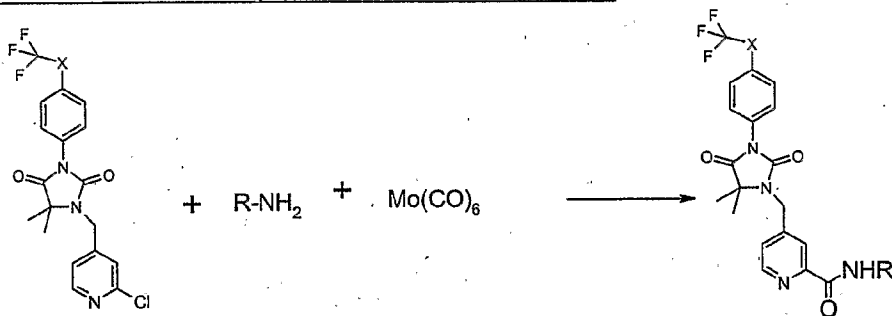


Schéma 5

100 mg (0,23 mmol) de 1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 20 mg de Pd(OAc)_2 , 60 mg de XANTPHOS, 300 mg de Cs_2CO_3 , 124 mg de Mo(CO)_6 (2 Eq) sont transférés dans un tube réactionnel avec un bouchon à vis équipé avec d'un joint en caoutchouc et une atmosphère d'argon est générée dans le tube.

1,5 équivalents (0,35 mmol) de l'amine appropriée et 212 mg de DBU sont dissous dans 10 ml de toluène, cette solution est transférée dans le tube réactionnel mentionné ci-dessus et le mélange résultant est chauffé à 95°C pendant 6 à 10 heures en fonction de la progression de la réaction contrôlée par LCMS.

Après filtration le solvant est éliminé sous vide et le produit brut est davantage purifié par chromatographie sur un système HPLC.

Synthèse de l'exemple 178

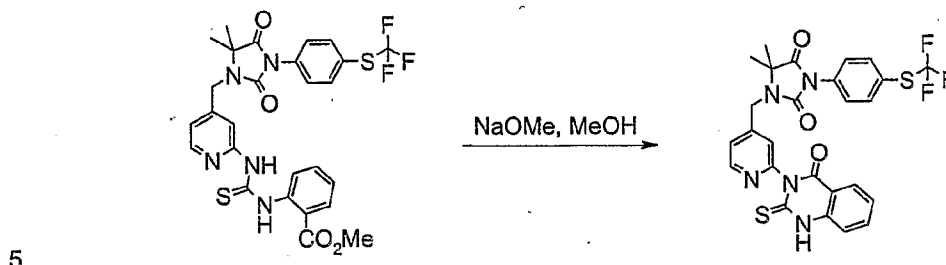
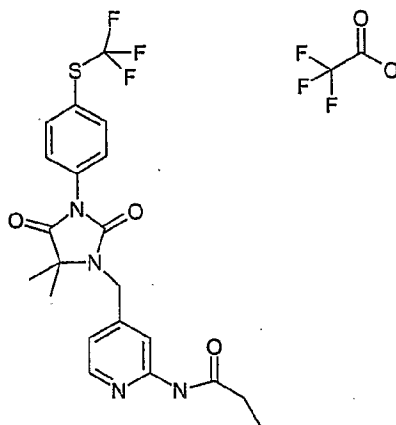


Schéma 6

30 mg (0,05 mmol) d'ester méthylique de l'acide 2-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfa-
nyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thio-
10 uréido)-benzoïque sont dissous dans 2 ml de MeOH, 0,1 mmol de NaOMe est ajouté et le mélange résultant est agité à température ambiante toute une nuit. Après évaporation du solvant le matériau brut de 5,5-diméthyl-1-[2-(4-oxo-2-thio-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-
15 pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est davantage purifié par chromatographie sur un système HPLC.

Exemple 70 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide ; composé avec de
20 l'acide trifluoroacétique

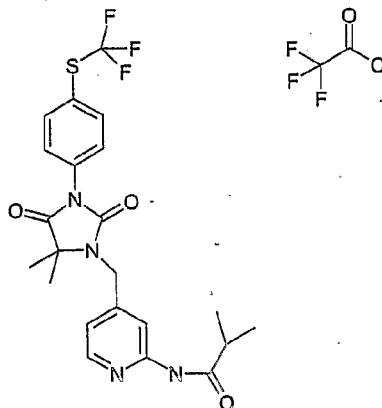


MS (LC-MS) : 466,13, Temps de rétention : 1,83 min.

RMN : 1,05 : t, 3H ; 1,40 : s, 6H ; 2,35 : q, 2H ;
4,65 : s, 2H ; 7,1 : d, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
5 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 71 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-isobutyramide ; composé avec de
10 l'acide trifluoroacétique



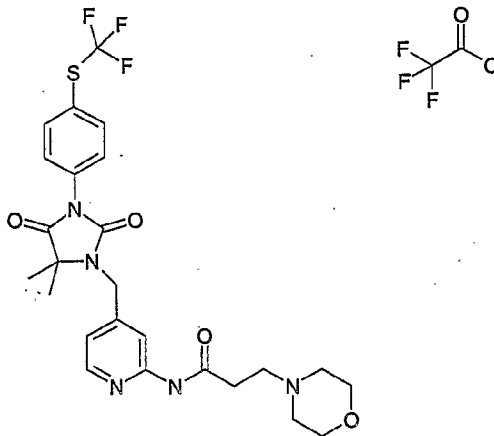
MS (LC-MS) : 480,14, Temps de rétention : 1,93 min.

RMN : 1,10 : d, 6H ; 1,40 : s, 6H ; 2,75 : s, 1H ;
4,65 : s, 2H ; 7,15 : d, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
15 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 72 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-

ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-morpholin-4-yl-propionamide ;
composé avec de l'acide trifluoroacétique

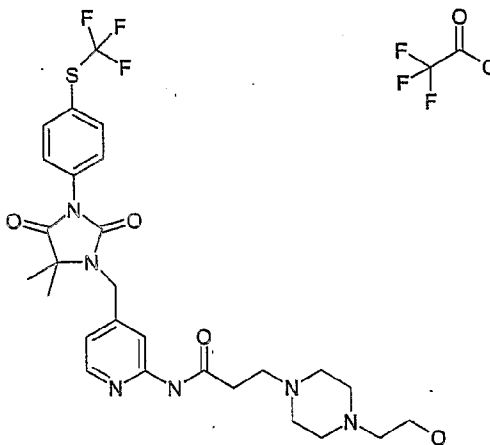


MS (LC-MS) : 551,18, Temps de rétention : 1,54 min.

5 RMN : 1,40 : s, 6H ; 2,85 : m, 2H ; 3,1 : m, 2H ; 3,4 : m, 2H ; 3,95 : m, 2H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 : d, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

10 **Exemple 73** : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-[4-(2-hydroxy-éthyl)-piperazin-1-yl]-propionamide

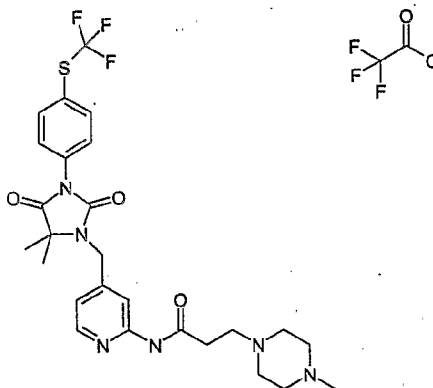


15 MS (LC-MS) : 594,22, Temps de rétention : 1,40 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 2,55 à 3,50 : m, 12H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

- 5 **Exemple 74** : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propionamide

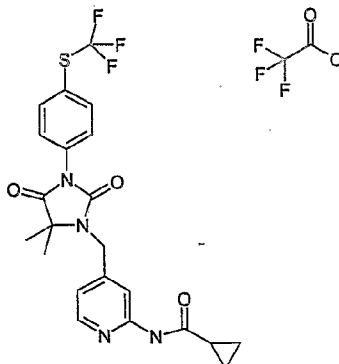


- 10 MS (LC-MS) : 564,21, Temps de rétention : 1,41 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 2,55 à 3,50 : m, 12H ; 2,75 : s, 3H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

- 15 **Exemple 75** : {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide cyclopropanecarboxylique

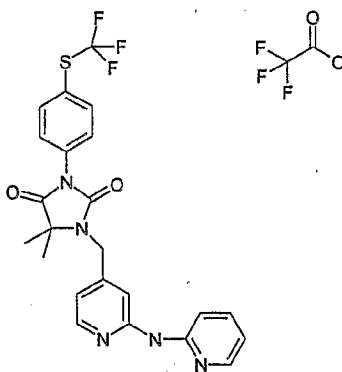


MS (LC-MS) : 478,13, Temps de rétention : 1,99 min.

RMN : 0,80 : m, 4H ; 1,15 : t, 1H ; 1,40 : s, 6H ;
4,65 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : d, 1H.

5 La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 76 : 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-2-ylamino)-
pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
imidazo-lidine-2,4-dione

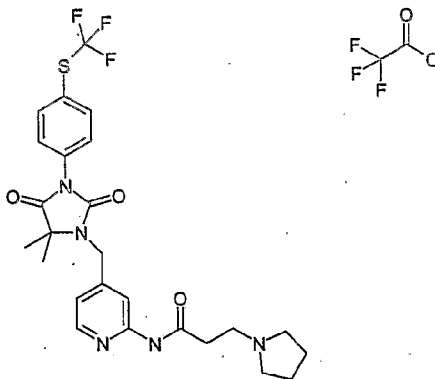


10 MS (LC-MS) : 487,13, Temps de rétention : 1,85 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 4,65 : s, 2H ; 7,3 : m, 4H ;
7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,05 : s, 1H ; 8,35 : m,
1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

15 **Exemple 77** : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-
trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-
ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-pyrrolidin-1-yl-propionamide

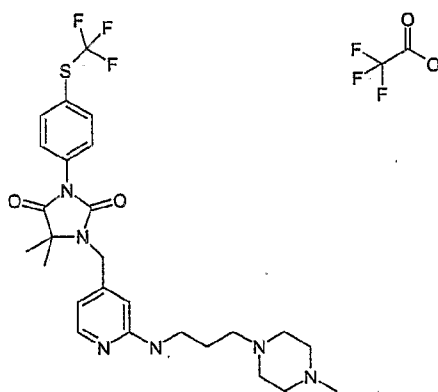


MS (LC-MS) : 535,19, Temps de rétention : 1,52 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 1,8 : m, 2H ; 2,0 : m, 2H ;
2,85 : m, 2H ; 3,0 : m, 2H ; 3,4 : m, 2H ; 3,5 : m, 2H ;
4,65 : s, 2H ; 7,2 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,40 : m, 1H.

5 La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 78 : 5,5-diméthyl-1-{2-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyridin-4-ylméthyl}-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

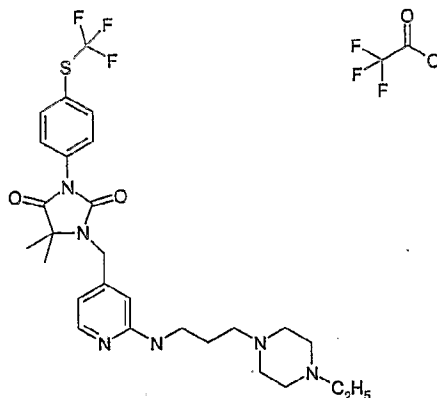


10 MS (LC-MS) : 550,23, Temps de rétention : 1,52 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 2,6 à 3,5 : m, 14H ; 2,75 : s,
3H ; 4,65 : s, 2H ; 6,85 : m, 1H ; 6,95 : m, 1H ; 7,65 :
d, 2H ; 7,9 : m, 3H.

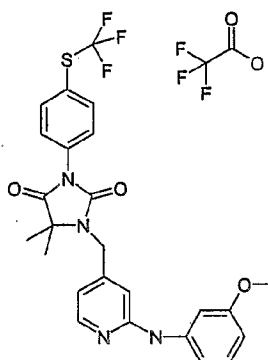
La synthèse est décrite dans le schéma 1.

15 **Exemple 79** : 5,5-diméthyl-1-{2-[3-(4-éthyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyridin-4-ylméthyl}-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 80 : 1-[2-(3-méthoxy-phénylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione



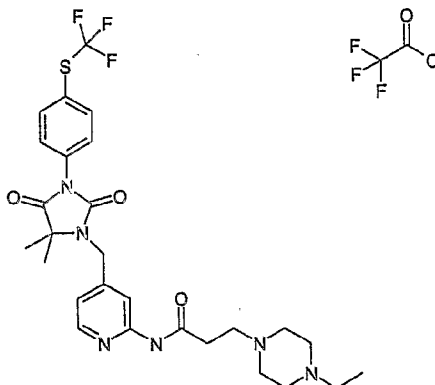
5

MS (LC-MS) : 516,14, Temps de rétention : 1,90 min.

RMN : 1,40 : s, 6H ; 3,7 : s, 3H ; 4,65 : s, 2H ;
6,6 : m, 1H ; 6,9 : m, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,2 : m, 1H ;
7,25 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,05 : s,
10 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 81 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-éthyl-piperazin-1-yl)-
15 propionamide

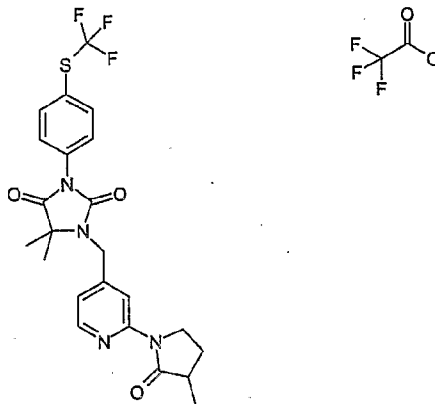


MS (LC-MS) : 516,14, Temps de rétention : 1,90 min.

RMN : 1,15 : t, 3H ; 1,40 : s, 6H ; 2,5 à 3,7 : m,
14H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 :
20 d, 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 82 : 5,5-diméthyl-1-[2-(3-méthyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ;
5 composé avec de l'acide trifluoroacétique

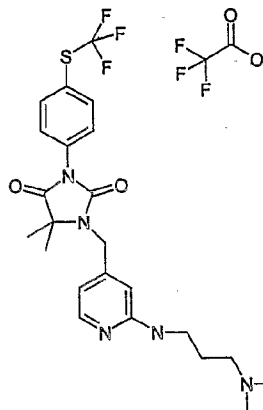


MS (LC-MS) : 492,14 ; Temps de rétention : 2,23 min.

RMN : 1,15 : d, 3H ; 1,40 : s, 6H ; 1,60 : m, 1H ;
2,30 : m, 1H ; 2,70 : m, 1H ; 3,80 : m, 1H ; 4,0 : m,
10 1H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 :
d, 2H ; 8,35 : m, 2H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

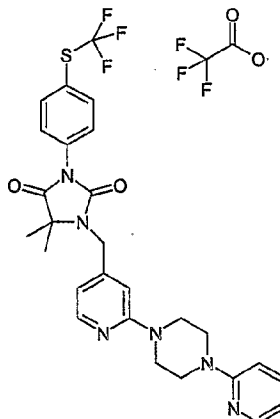
Exemple 83



15 MS (LC-MS) : 495,19 ; Temps de rétention : 1,43 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 84 : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

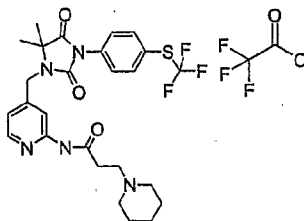


5

MS (LC-MS) : 556,19 ; Temps de rétention : 1,56 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 85 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-piperidin-1-yl-propionamide ;
composé avec de l'acide trifluoroacétique



MS (LC-MS) : 549,22 ; Temps de rétention : 1,62 min.

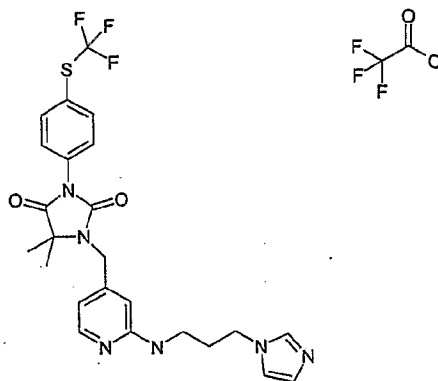
RMN : 1,45 : s, 6H ; 1,55 : m, 3H ; 1,80 : m, 2H ;
2,80 : m, 4H ; 3,3 à 3,5 : m, 7H ; 4,65 : s, 2H ; 7,15 :
m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : m, 2H ; 8,15 : m, 1H ;
8,3 : m, 1H ; 9,0 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 86 : 1-[2-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

20

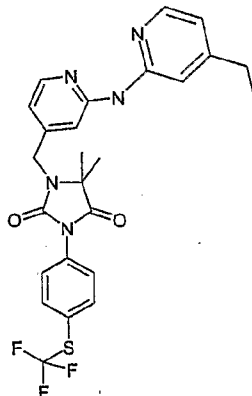
161



MS (LC-MS) : 518,17 ; Temps de rétention : 1,57 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 87 : 1-[2-(4-éthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



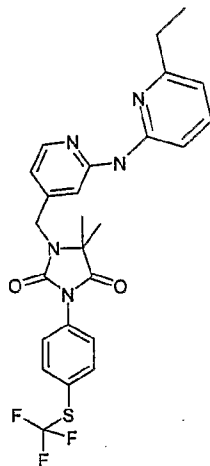
MS (LC-MS) : 515,16 ; Temps de rétention : 1,85 min.

RMN : 1,15 : t, 3H ; 1,45 : s, 6H ; 2,7 : q, 2H ;
 10 4,75 : s, 2H ; 7,1 : s large, 2H ; 7,3 : s large 2HM ;
 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,25 : s, 1H ; 8,45 : s,
 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 88 : 1-[2-(6-éthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

162

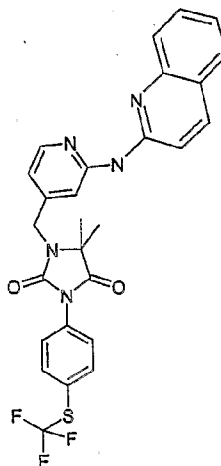


MS (LC-MS) : 515,16 ; Temps de rétention : 1,95 min.

RMN : 1,15 : t, 3H ; 1,45 : s, 6H ; 2,7 : q, 2H ;
 4,75 : s, 2H ; 7,1 : s large, 2H ; 7,3 : s large 2H ;
 5 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,25 : s, 1H ; 8,45 : s,
 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 89 : 5,5-diméthyl-1-[2-(quinolin-2-ylamino)-
 pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
 10 imidazoli-dine-2,4-dione

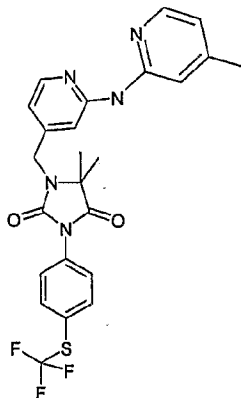


MS (LC-MS) : 537,14 ; Temps de rétention : 1,95 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 4,75 : s, 2H ; 7,4 à 7,6 : m,
 6H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,00 : s large, 1H ;
 15 8,50 : s large, 2H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

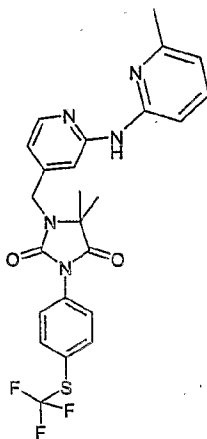
Exemple 90 : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



- 5 MS (LC-MS) : 501,14 ; Temps de rétention : 1,80 min.
 RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,4 : s, 3H ; 4,75 : s, 2H ;
 7,1 : m, 2H ; 7,25 : m, 2H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
 2H ; 8,20 : s large, 1H ; 8,45 : s large, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

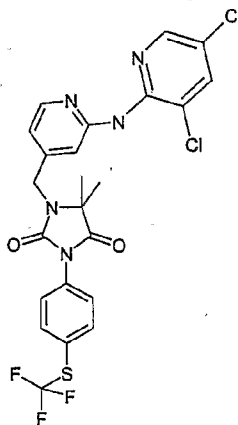
- 10 **Exemple 91** : 5,5-diméthyl-1-[2-(6-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



- MS (LC-MS) : 501,14 ; Temps de rétention : 1,85 min.
 15 RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,55 : s, 3H ; 4,75 : s, 2H ;
 7,1 : m, 1H ; 7,25 : m, 2H ; 7,4 : s, 1H ; 7,65 : d, 2H ;
 7,85 : m, 3H ; 8,45 : s large, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

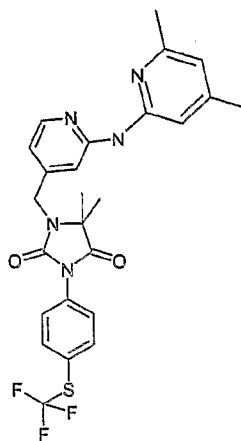
Exemple 92 : 1-[2-(3,5-dichloro-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



- 5 MS (LC-MS) : 555,05 ; Temps de rétention : 1,96 min.
 RMN : 1,45 : s, 6H ; 4,70 : s, 2H ; 7,1 : m, 1H ;
 7,20 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : m, 3H ; 8,30 : m,
 3H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

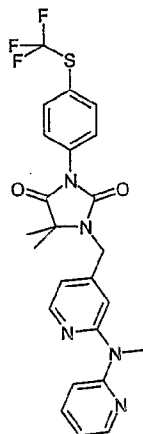
- 10 **Exemple 93** : 1-[2-(4,6-diméthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



- MS (LC-MS) : 515,16 ; Temps de rétention : 2,00 min.
 15 RMN : 1,45 : s ; 2,35 : s, 3H ; 2,6 : s, 3H ; 6H ;
 4,75 : s, 2H ; 7,0 : m, 2H ; 7,35 : m, 2H ; 7,70 : d,
 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,40 : s large, 1H.

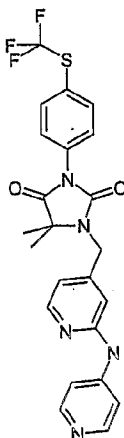
La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 94 : 5,5-diméthyl-1-[2-(méthyl-pyridin-2-yl-amino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



5 MS (LC-MS) : 501,14 ; Temps de rétention : 1,74 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 95 : 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione



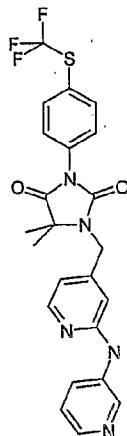
10

MS (LC-MS) : 487,13 ; Temps de rétention : 1,69 min.
RMN : 1,45 : s ; 4,70 : s, 2H ; 7,15 : m, 1H ;
7,25 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,10 : s
large, 2H ; 8,40 : s, 1H ; 8,50 : m, 2H.

15

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

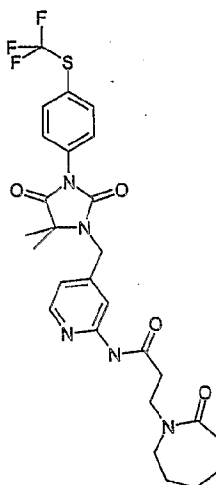
Exemple 96 : 5,5-diméthyl-1-[2-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione



- 5 MS (LC-MS) : 487,13 ; Temps de rétention : 1,69 min.
 RMN : 1,45 : s ; 4,60 : s, 2H ; 6,95 : s, 1H ;
 7,05 : s, 1H ; 7,7 : d, 2H ; 7,8 : m, 1H ; 7,85 : d, 2H ;
 8,25 : s, 1H ; 8,35 : s, 1H ; 8,45 : m, 1H ; 9,4 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

- 10 **Exemple 97** : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2-oxo-azépan-1-yl)-propionamide.

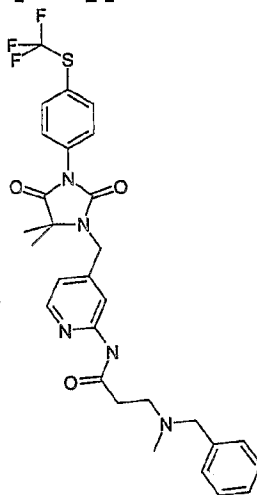


- 15 MS (LC-MS) : 577,20 ; Temps de rétention : 2,00 min.
 RMN : 1,45 : s, 6H ; 1,5 : m, 4H ; 1,55 : m, 2H ;
 2,35 : m, 2H ; 2,6 : m, 4H ; 3,3 m, 2H ; 4,65 : s, 2H ;

7,15 : s, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,1 : s, 1H ; 8,35 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 98 : 3-(benzyl-méthylamino)-N-{4-[5,5-diméthyl-
5 2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
imidazolidin-1-yl-méthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide

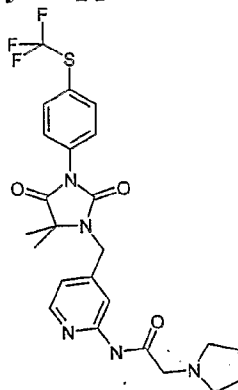


MS (LC-MS) : 585,20, Temps de rétention : 1,73 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,2 : s, 3H ; 2,95 : m, 2H ;
10 3,3 : m, 1H ; 4,3 : m, 1H ; 4,4 : m, 1H ; 4,65 : s, 2H ;
7,2 : s, 1H ; 7,45 : m, 2H ; 7,50 : m, 2H ; 7,65 : d,
2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,1 : m, 1H ; 8,3 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 99 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-
15 trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-
ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-pyrrolidin-1-yl-acétamide

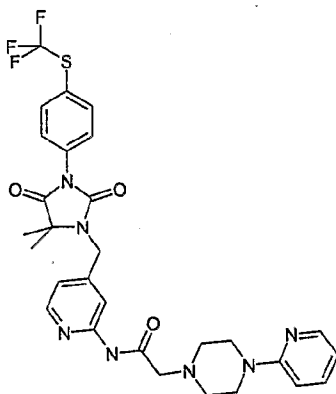


MS (LC-MS) : 521,17, Temps de rétention : 1,68 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 1,85 : m, 2H ; 2,00 : m, 2H ;
3,1 : m, 2H ; 4,25 : m, 2H ; 4,7 : s, 2H ; 7,25 : m, 1H ;
7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,1 : s large, 1H ; 8,3 :
5 s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 100 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-
trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-
ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-
10 yl)-acétamide

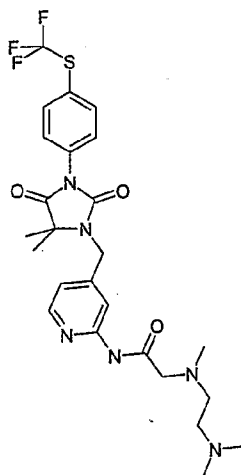


MS (LC-MS) : 613,21, Temps de rétention : 1,60 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 3,3 : m large, 4H ; 4,35 : m
large, 4H ; 4,65 : s, 2H ; 6,7 : m, 1H ; 6,9 : m, 1H ;
15 7,25 : s, 1H ; 7,65, m + d : 3H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 :
m, 2H ; 8,35 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 101 : 2-[(2-diméthylamino-éthyl)-méthylamino]-N-
{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-
20 phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide



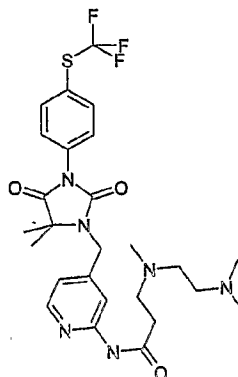
MS (LC-MS) : 552,21, Temps de rétention : 1,52 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,75 : s, 6H ; 4,65 : s, 2H ;
7,20 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : s,
5 1H ; 8,30 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 102 : 3-[(2-diméthylamino-éthyl)-méthylamino]-N-
{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-
phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-

10 propionamide

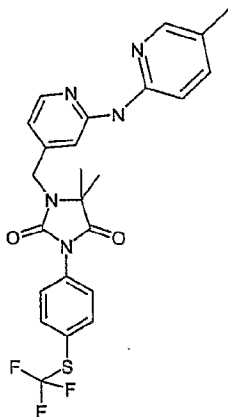


MS (LC-MS) : 566,23, Temps de rétention : 1,37 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,75 : s, 6H ; 2,8 à 3,4 : m
large, 8H ; 7,20 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ;
15 8,15 : s, 1H ; 8,30 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

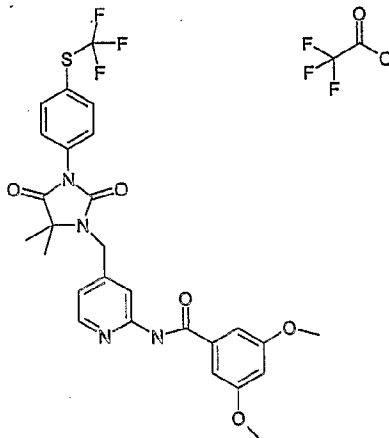
Exemple 103 : 5,5-diméthyl-1-[2-(5-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



5 MS (LC-MS) : 501,14, Temps de rétention : 1,83 min.
 RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,3 : s, 3H ; 4,7 : s, 2H ;
 7,3 : m, 3H ; 7,7 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,2 : m, 1H ;
 8,35 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

10 **Exemple 104** : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3,5-diméthoxy-benzamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

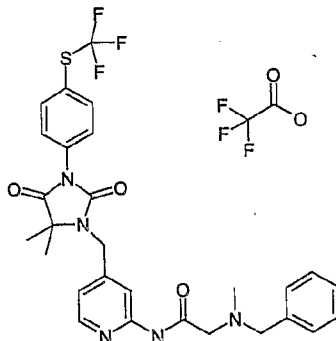


15 MS (LC-MS) : 574,78, Temps de rétention : 2,34 min.
 RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,3 : s, 3H ; 4,7 : s, 2H ;
 6,7 : s, 2H ; 7,2 : m, 2H ; 7,25 : m, 1H ; 7,7 : d, 2H ;
 7,9 : d, 2H ; 8,2 : m, 1H ; 8,3 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 105 : 2-(benzyl-méthylamino)-N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-yl-méthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide ;

5 composé avec de l'acide trifluoroacétique



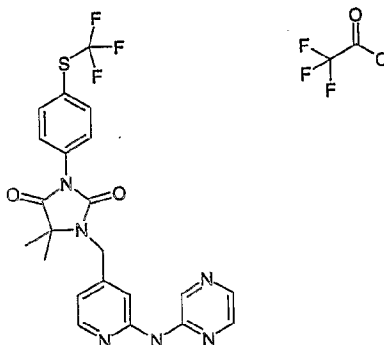
MS (LC-MS) : 574,78, Temps de rétention : 2,34 min.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 2,8 : s, 4,0 à 4,4 : m, 4H ;
 4,7 : s, 2H ; 7,2 : m, 1H ; 7,4 : m, 2H ; 7,5 : m, 2H ;
 10 7,7 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,1 : m, 1H ; 8,3 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 106 : 5,5-diméthyl-1-[2-(pyrazin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione ; composé avec de

15 l'acide trifluoroacétique

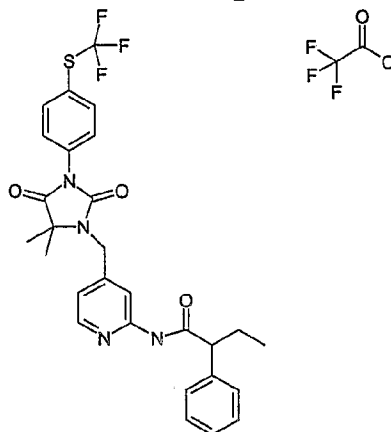


MS (LC-MS) : 488,12, Temps de rétention : 1,63.

RMN : 1,45 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ; 7,1 : m, 1H ;
 7,6 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,2 : s, 1H ;
 20 8,3 : m, 2H ; 9,0 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 107 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-phényl-butyramide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



5

MS (LC-MS) : 566,18, Temps de rétention : 2,43.

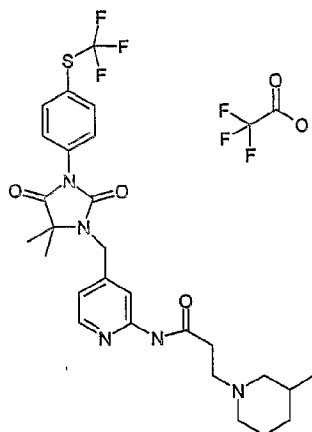
RMN : 0,7 : t, 3H ; 1,4 : s, 6H ; 1,7 : m, 1H ;
2,05 : m, 1H ; 4,6 : s, 2H ; 7,1 : s, 1H ; 7,25 : m, 1H ;
7,3 : m, 1H ; 7,4 : m, 2H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ;
8,15 : s, 1H ; 8,25 : m, 1H.

10

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 108 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(3-méthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

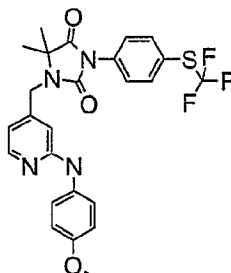
15



MS (LC-MS) : 563,22, Temps de rétention : 1,62.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

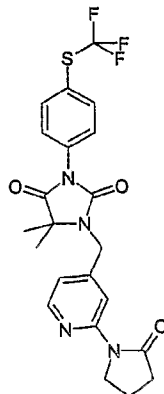
Exemple 109 : 1-[2-(4-méthoxy-phénylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione



- 5 MS (LC-MS) : 517,1 ; Temps de rétention : 1,74.
 RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,6 : s, 2H ; 6,85 : s large, 1H ; 7,0 : m, 1H ; 7,4 : m, 2H ; 7,6 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,95 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

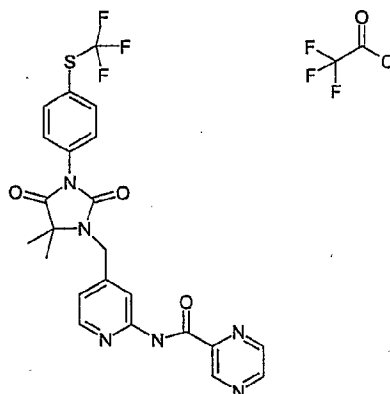
- 10 **Exemple 110** : 5,5-diméthyl-1-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 478,13 ; Temps de rétention : 1,83.

- 15 La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 111 : {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide pyrazine-2-carboxylique ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

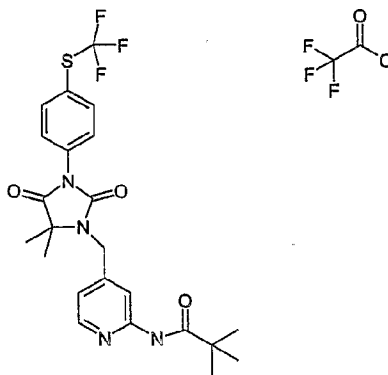


MS (LC-MS) : 516,12 ; Temps de rétention : 2,42.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ; 7,3 : m, 1H ;
 7,65 : d, 2H ; 7,95 : d, 2H ; 8,3 : s, 1H ; 8,4 : s, 1H ;
 5 8,7 : s, 1H ; 9,0 : s, 1H ; 9,4 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 112 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2,2-diméthyl-propionamide ;
 10 composé avec de l'acide trifluoroacétique



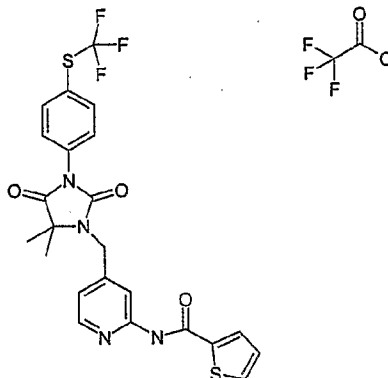
MS (LC-MS) : 494,16 ; Temps de rétention : 2,48.

RMN : 1,2 : s, 9H ; 1,4 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ;
 7,2 : m, 1H ; 7,65 : d, 2H ; 7,90 : d, 2H ; 8,1 : s, 1H ;
 15 8,3 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 113 : {4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-

ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide thiophène-2-carboxylique ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

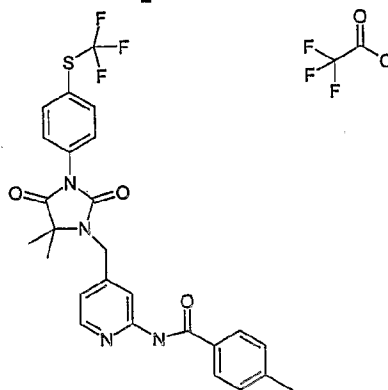


MS (LC-MS) : 520,09 ; Temps de rétention : 2,14.

5 RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ; 7,2 : m, 2H ;
7,65 : d, 2H ; 7,8 : m, 3H ; 8,2 : s, 1H ; 8,25 : s, 1H ;
8,4 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 114 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-
10 trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-4-méthyl-benzamide ; composé avec
de l'acide trifluoroacétique

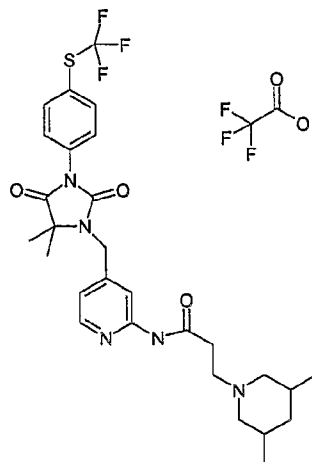


MS (LC-MS) : 528,16 ; Temps de rétention : 2,23.

15 RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ; 7,2 : m, 1H ;
7,3 : d, 2H ; 7,7 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 7,95 : d, 2H ;
8,2 : s, 1H ; 8,3 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 115 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(3,5-diméthyl-piperidin-1-yl)-propionamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

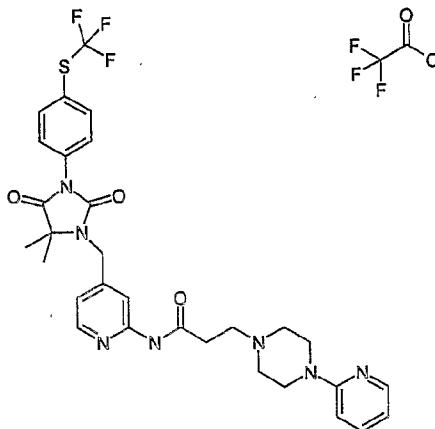


5

MS (LC-MS) : 577,23 ; Temps de rétention : 1,72.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

Exemple 116 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-propionamide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



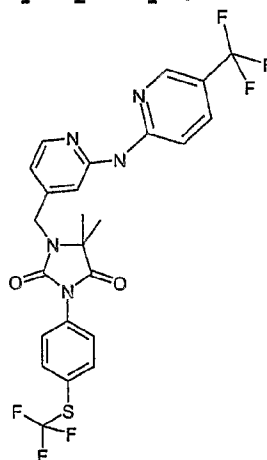
MS (LC-MS) : 627,22 ; Temps de rétention : 1,50.

15 RMN : 1,4 : s, 6H ; 2,9 : m, 2H ; 3,1 : m, 2H ;
3,4 : m, 2H ; 3,6 : m, 2H ; 4,4 : m, 2H ; 4,65 : s, 2H ;

6,7 : m, 1H ; 6,95 : d, 1H ; 7,2 : m, 1H ; 7,7 : d, 2H ;
7,9 : d, 2H ; 8,15 : m, 2H ; 8,3 : m, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

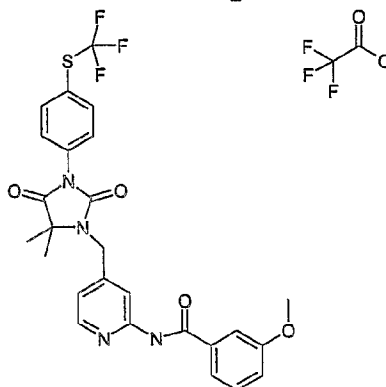
Exemple 117 : 5,5-diméthyl-1-[2-(5-trifluorométhyl-
pyridin-2-yl-amino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-
trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 555,51 ; Temps de rétention : 1,78.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

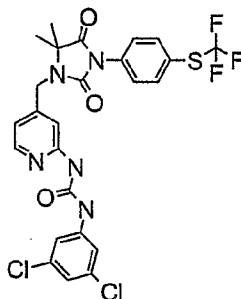
Exemple 118 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-
trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-
ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-méthoxy-benzamide ; composé
avec de l'acide trifluoroacétique



MS (LC-MS) : 544,14 ; Temps de rétention : 2,15.

La synthèse est décrite dans le schéma 1.

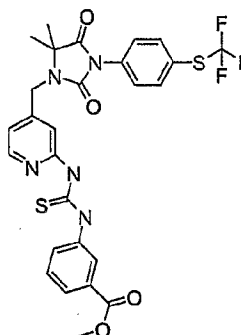
Exemple 119 : 1-(3,5-dichloro-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée



5 MS (LC-MS) : 597,06 ; Temps de rétention : 2,15 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 120 : Ester méthylique de l'acide 3-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-
lidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréido)-

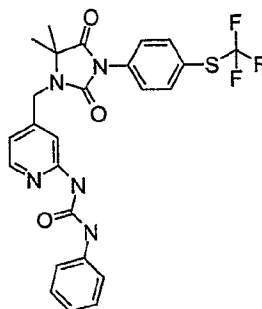
10 benzoïque



MS (LC-MS) : 603,12 ; Temps de rétention : 2,81 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 121 : 1-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-phényl-urée

179

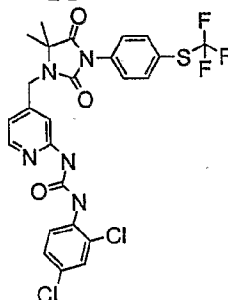


MS (LC-MS) : 529,14 ; Temps de rétention : 2,33 min.

RMN : 1,50 : s, 6H ; 4,65 : s, 1H ; 7,0 : m, 2H ;
 7,30 : m, 2H ; 7,5 : m, 3H ; 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d,
 5 2H ; 8,25 : d, 1H ; 9,4 : s, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 122 : 1-(2,4-dichloro-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée



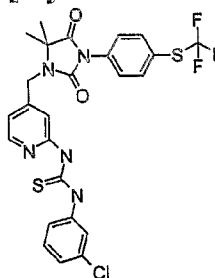
10

MS (LC-MS) : 597,06 ; Temps de rétention : 3,00 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 123 : 1-(3-chloro-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiourée

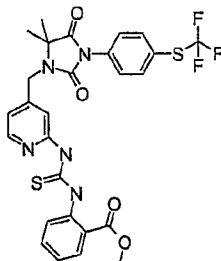
15



MS (LC-MS) : 579,08 ; Temps de rétention : 3,05 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

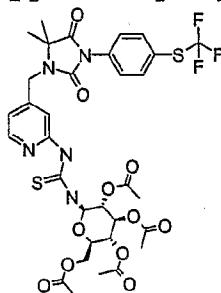
Exemple 124 : Ester méthylique de l'acide 2-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréido)-benzoïque



5

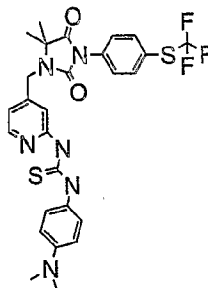
MS (LC-MS) : 603,12 ; Temps de rétention : 2,85 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 125 : Ester 3,5-diacétoxy-2-acétoxyméthyl-6-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréido)-tétrahydro-pyran-4-yl-ique de l'acide acétique



MS (LC-MS) : 799,18, Temps de rétention : 2,60 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 2.

15 **Exemple 126** : 1-(4-diméthylamino-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiourée

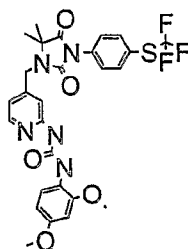


MS (LC-MS) : 588,16 ; Temps de rétention : 1,99.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 2,9 : s, 6H ; 4,7 : s, 2H ;
6,7 : d, 2H ; 7,1 : m, 1H ; 7,25 : s, 1H ; 7,4 : d, 2H ;
7,7 : d, 2H ; 7,9 : d, 2H ; 8,25 : m, 1H.

5 La synthèse est décrite dans le schéma 2.

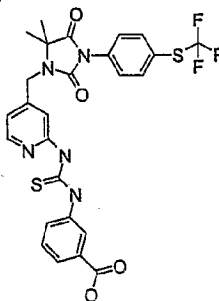
Exemple 127 : 1-(2,4-diméthoxy-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée



10 MS (LC-MS) : 589,60 ; Temps de rétention : 1,98.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 128 : Acide 3-(3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-tri-fluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-thiouréido)-benzoïque



15

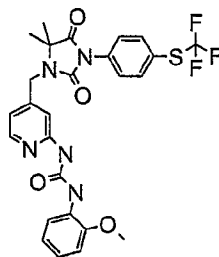
MS (LC-MS) : 589,11 ; Temps de rétention : 2,30.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 129 : 1-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-(2-méthoxy-phényl)-urée

20

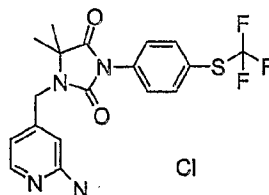
182



MS (LC-MS) : 559,15 ; Temps de rétention : 1,88.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 130 : 1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

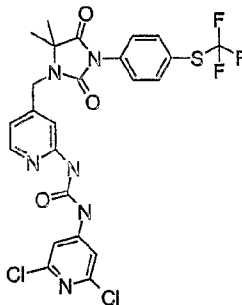


MS (LC-MS) : 410,10 ; Temps de rétention : 1,57.

RMN : 1,4 : s, 6H ; 4,6 : s, 2H ; 6,9 : d, 1H ;
 10 7,0 : s, 1H ; 7,7 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 7,95 : d, 1H ;
 8,0 : s large, 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 131 : 1-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imida-zolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée

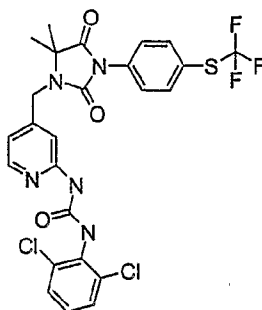


MS (LC-MS) : 599,42 ; Temps de rétention : 2,73 min.

RMN : 1,40, s, 6H ; 4,65 s, 2H ; 7,15 : m, 1H ;
 7,65 : d, 2H ; 7,85 : d, 2H ; 8,15 : s, 1H ; 8,25 : m,
 20 1H.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 132 : 1-(2,6-dichloro-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée



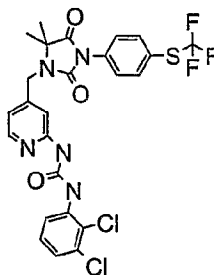
5

MS (LC-MS) : 597,06 ; Temps de rétention : 2,44 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 133 : 1-(2,3-dichloro-phényl)-3-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-urée

10

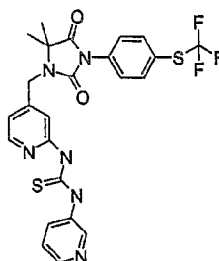


MS (LC-MS) : 597,06 ; Temps de rétention : 2,08 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

Exemple 134 : 1-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-3-pyridin-3-yl-thiourée

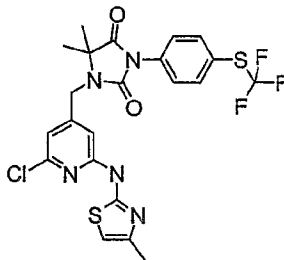
15



MS (LC-MS) : 546,11 ; Temps de rétention : 1,89 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 2.

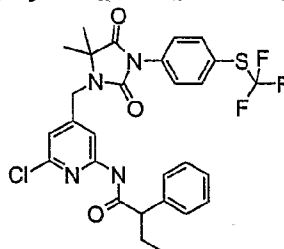
Exemple 135 : 1-[2-chloro-6-(4-méthyl-thiazol-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 541,06 ; Temps de rétention : 2,49 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

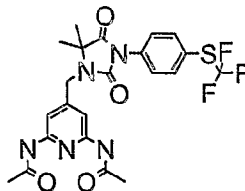
Exemple 136 : N-{6-chloro-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-2-phényl-butyramide



MS (LC-MS) : 541,06 ; Temps de rétention : 2,49 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

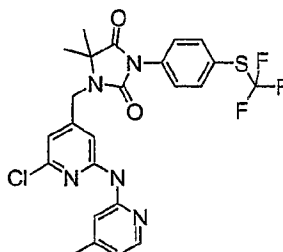
Exemple 137 : N-{6-acétylamino-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide



MS (LC-MS) : 509,13 ; Temps de rétention : 1,73 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

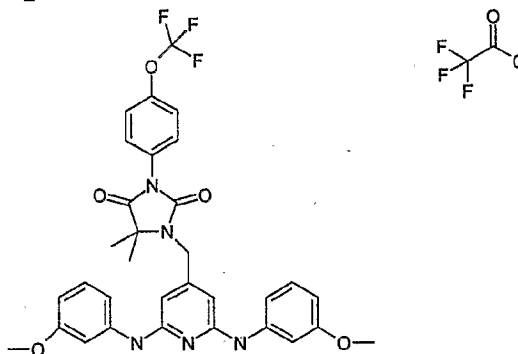
Exemple 138 : 1-[2-chloro-6-(4-méthyl-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



5 MS (LC-MS) : 535,11 ; Temps de rétention : 1,90 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

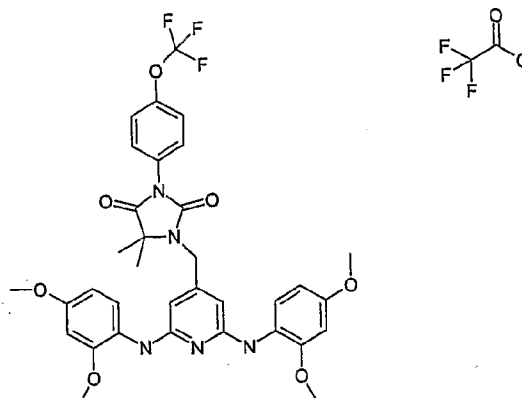
Exemple 139 : 1-[2,6-bis-(3-méthoxy-phénylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide

10 trifluoro-acétique



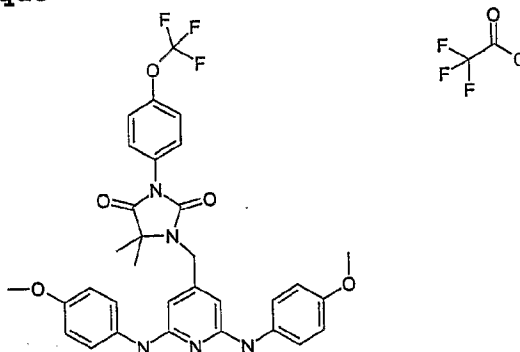
MS (LC-MS) : 621,22 ; Temps de rétention : 1,95 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 140 : 1-[2,6-bis-(2,4-diméthoxy-phénylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



MS (LC-MS) : 681,24 ; Temps de rétention : 1,83 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

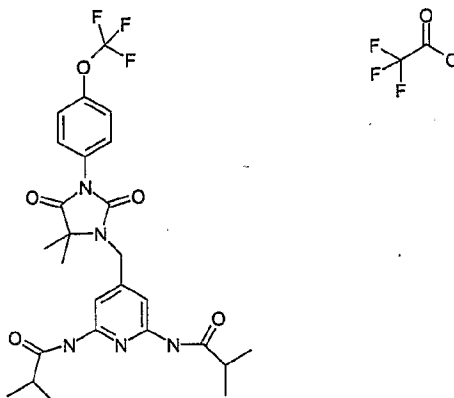
Exemple 141 : 1-[2,6-bis-(4-méthoxy-phénylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



MS (LC-MS) : 621,22 ; Temps de rétention : 1,63 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 142 : N-{4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-6-estobutyrylamino-pyridin-2-yl}-isobutyramide ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

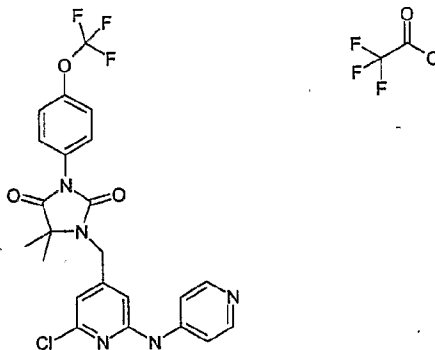
187



MS (LC-MS) : 549,22 ; Temps de rétention : 1,83 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

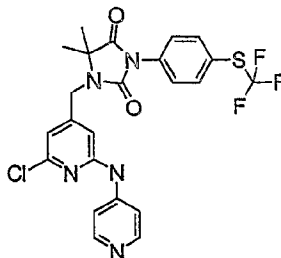
Exemple 143 : 1-[2-chloro-6-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



MS (LC-MS) : 563,19 ; Temps de rétention : 2,61 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

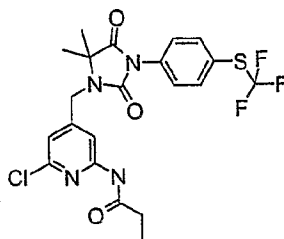
Exemple 144 : 1-[2-chloro-6-(pyridin-4-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 521,09 ; Temps de rétention : 1,91 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 145 : N-{6-chloro-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-propionamide



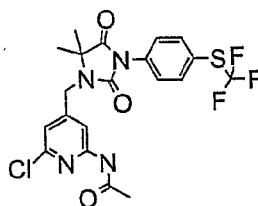
5

MS (LC-MS) : 500,09 ; Temps de rétention : 2,46.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 146 : N-{6-chloro-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-acétamide

10

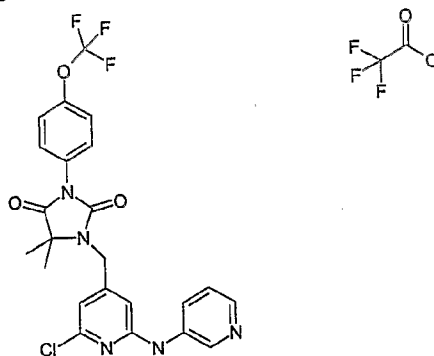


MS (LC-MS) : 486,90 ; Temps de rétention : 2,15.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 147 : 1-[2-chloro-6-(pyridin-3-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique

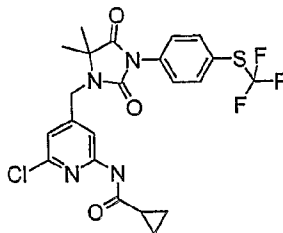
15



MS (LC-MS) : 505,11 ; Temps de rétention : 2,27.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

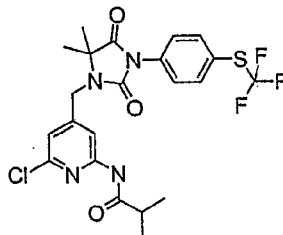
Exemple 148 : {6-chloro-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-amide de l'acide cyclopropanecarboxylique



MS (LC-MS) : 512,09 ; Temps de rétention : 2,32.

La synthèse est décrite dans le schéma 3.

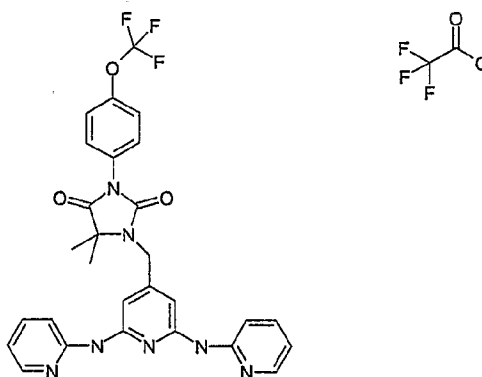
Exemple 149 : N-{6-chloro-4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-tri-fluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridin-2-yl}-isobutyramide



MS (LC-MS) : 514,11 ; Temps de rétention : 1,63.

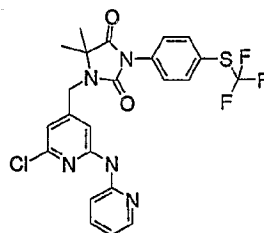
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 150 : 1-[2,6-bis-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione ; composé avec de l'acide trifluoroacétique



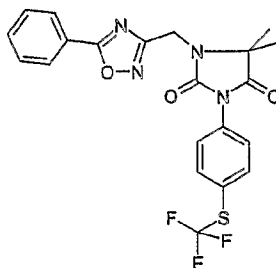
MS (LC-MS) : 563,15 ; Temps de rétention : 1,70 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 151 : 1-[2-chloro-6-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



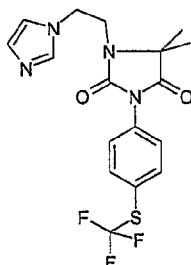
MS (LC-MS) : 521,09 ; Temps de rétention : 1,78 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 3.

Exemple 152 : 5,5-diméthyl-1-(5-phényl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-méthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-lidine-2,4-dione



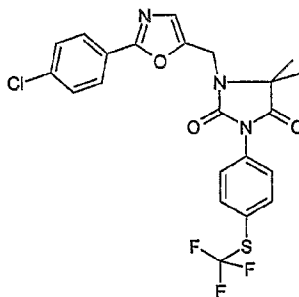
MS (LC-MS) : 462,10 ; Temps de rétention : 2,77 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 153 : 1-(2-imidazol-1-yl-éthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-tri-fluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



5 MS (LC-MS) : 398,10 ; Temps de rétention : 1,49 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 154 : 1-[2-(4-chloro-phényl)-oxazol-5-ylméthyl]-5,5-di-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-lidine-2,4-dione



10 MS (LC-MS) : 495,06 ; Temps de rétention : 2,99 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 155 : Préparation de 1-isoquinolin-5-yl-5,5-di-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-
15 dine-2,4-dione

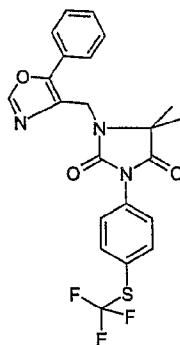
500 mg (2,4 mmol) de 2-(isoquinolin-5-ylamino)-2-méthyl-propionitrile, 1,6 mg (0,013 mmol) d'acide benzoïque et 526 mg (2,4 mmol) de 4-(trifluorométhylthio)-phénylisocyanate dans 4 ml de chlorobenzène ont été
20 chauffés à reflux pendant 2 jours. Le mélange résultant a été filtré, et le filtrat a été évaporé à siccité. L'imine intermédiaire a été séparée par chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile, eau, 0,01 % de TFA). 60 mg du produit résultant ont été agités pendant

1 heure à 40°C avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le solvant a été évaporé et le résidu repris dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées
5 ont été séchées et le résidu restant après évaporation a été purifié par chromatographie flash (SiO₂, chlorure de méthylène:méthanol = 98:2) conduisant à 38 mg du produit souhaité.

$M+H^+ = 432$.

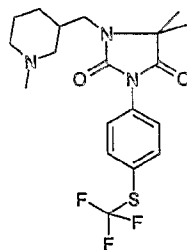
10 LC/MS Temps de rétention = 1,245.

Exemple 156 : 5,5-diméthyl-1-(5-phényl-oxazol-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



15 MS (LC-MS) : 461,10, Temps de rétention : 2,63 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

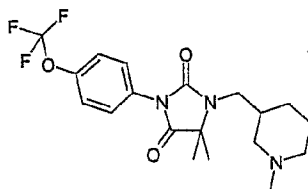
Exemple 157 : 5,5-diméthyl-1-(1-méthyl-piperidin-3-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



20

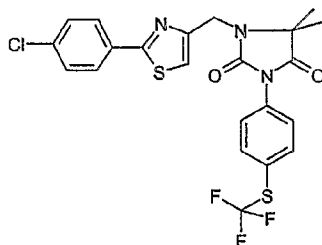
MS (LC-MS) : 415,15 ; Temps de rétention : 1,63.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 158 : 5,5-diméthyl-1-(1-méthyl-piperidin-3-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



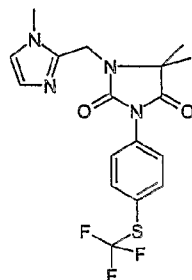
5 MS (LC-MS) : 499,18 ; Temps de rétention : 1,39.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 159 : 1-[2-(4-chloro-phényl)-thiazol-4-ylméthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



10 MS (LC-MS) : 511,04 ; Temps de rétention : 3,12.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 160 : 5,5-diméthyl-1-(1-méthyl-1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

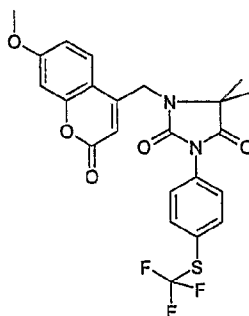


MS (LC-MS) : 398,10 ; Temps de rétention : 1,53.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 161 : 1-(7-méthoxy-2-oxo-2H-chromen-4-ylméthyl)-5,5-di-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

20

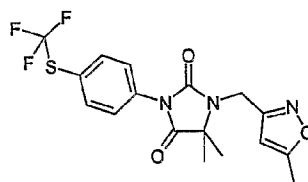
194



MS (LC-MS) : 492,48 ; Temps de rétention : 1,84.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

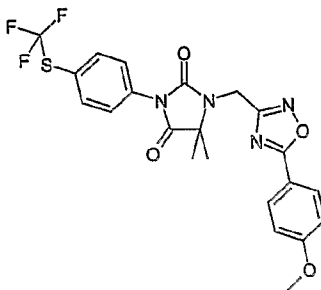
Exemple 162 : 5,5-diméthyl-1-(5-méthyl-estoxazol-3-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 500,09 ; Temps de rétention : 2,52.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 163 : 1-[5-(4-méthoxy-phényl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

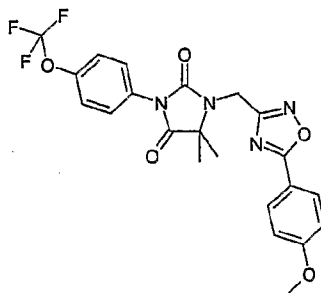


MS (LC-MS) : 492,11 ; Temps de rétention : 1,87.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 164 : 1-[5-(4-méthoxy-phényl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imida-zolidine-2,4-dione

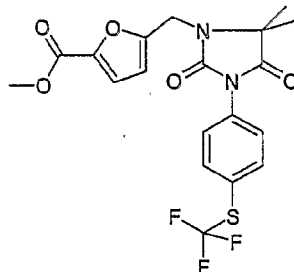
195



MS (LC-MS) : 476,13 ; Temps de rétention : 2,03.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

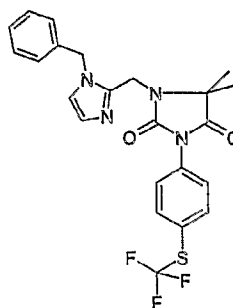
Exemple 165 : Ester méthylique de l'acide 5-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhylsulfonyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-furan-2-carboxylique



MS (LC-MS) : 442,42 ; Temps de rétention : 1,74.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

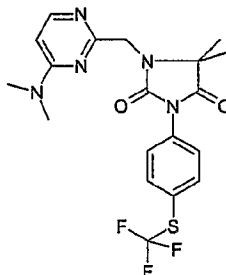
Exemple 166 : 1-(1-benzyl-1H-imidazol-2-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfonyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 474,13 ; Temps de rétention : 2,02.

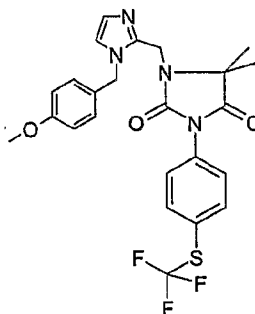
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 167 : 1-(4-diméthylamino-pyrimidin-2-ylméthyl)-5,5-di-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-lidine-2,4-dione



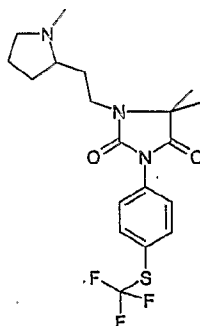
5 MS (LC-MS) : 439,46 ; Temps de rétention : 1,91.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 168 : 1-[1-(4-méthoxy-benzyl)-1H-imidazol-2-ylméthyl]-5,5-di-méthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazoli-dine-2,4-dione



10 MS (LC-MS) : 504,14 ; Temps de rétention : 2,24.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

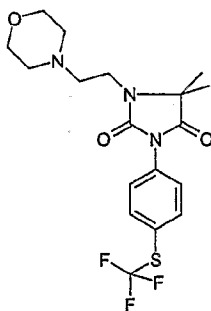
Exemple 169 : 5,5-di-méthyl-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



15 MS (LC-MS) : 415,15 ; Temps de rétention : 1,66 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 170 : 5,5-diméthyl-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-3-(4-tri-fluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

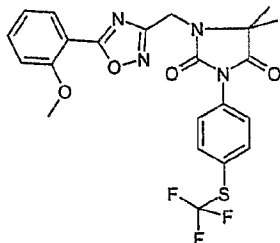


5

MS (LC-MS) : 417,13 ; Temps de rétention : 1,62 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 171 : 1-[5-(2-méthoxy-phényl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-méthyl]-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

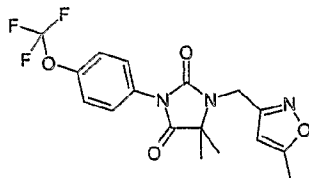


10

MS (LC-MS) : 492,11 ; Temps de rétention : 2,67 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

Exemple 172 : 5,5-diméthyl-1-(5-méthyl-estoxazol-3-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

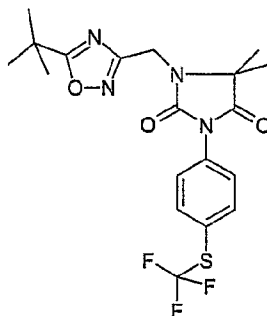


15

MS (LC-MS) : 383,33 ; Temps de rétention : 1,95 min.

La synthèse est décrite dans le schéma 4.

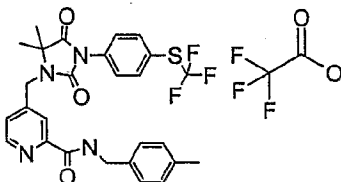
Exemple 173 : 1-(5-tert-butyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-ylméthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazo-lidine-2,4-dione



5 MS (LC-MS) : 442,16 ; Temps de rétention : 2,64 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 4.

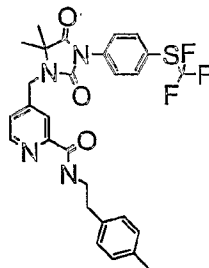
Exemple 174 : 4-méthyl-benzylamide de l'acide 4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridine-2-carboxylique ;

10 composé avec de l'acide trifluoroacétique



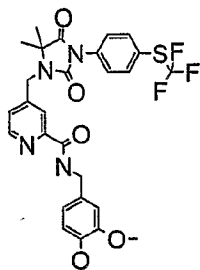
MS (LC-MS) : 542,16 ; Temps de rétention : 2,80 min.
La synthèse est décrite dans le schéma 5.

Exemple 175 : (2-p-tolyl-éthyl)-amide de l'acide 4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazo-lidin-1-ylméthyl]-pyridine-2-carboxylique



MS (LC-MS) : 556,18 ; Temps de rétention : 2,31.
La synthèse est décrite dans le schéma 5.

Exemple 176 : 4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridine-2-carboxylique acid 3,4-diméthoxybenzylamide

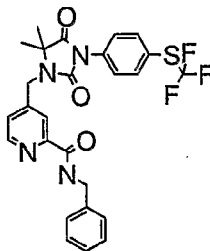


5

MS (LC-MS) : 588,16 ; Temps de rétention : 1,58.

La synthèse est décrite dans le schéma 5.

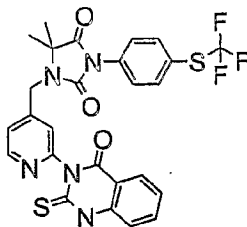
Exemple 177 : Benzylamide de l'acide 4-[5,5-diméthyl-2,4-dioxo-3-(4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidin-1-ylméthyl]-pyridine-2-carboxylique



MS (LC-MS) : 528,14 ; Temps de rétention : 1,77.

La synthèse est décrite dans le schéma 5.

Exemple 178 : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluoro-méthylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



MS (LC-MS) : 571,10 ; Temps de rétention : 2,3.

La synthèse est décrite dans le schéma 6

Les deux schémas réactionnels ci-après décrivent la synthèse de produits de formule (I) selon la présente invention, notamment parmi les produits des exemples 178 à 200 ci-après.

5 Schéma 1

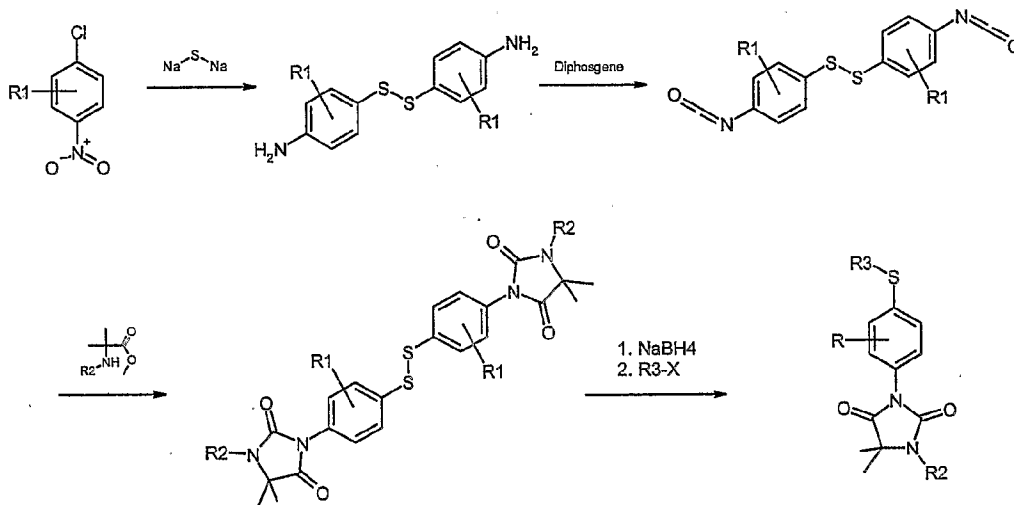
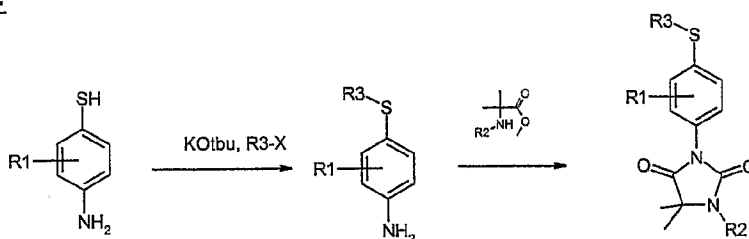


Schéma 2



Bis-(4-amino-2-chlorophényl)-disulfide

- 10 76,8 g (0,4 mol) de 1,2-dichloro-4-nitrobenzène, mis en suspension dans 120 ml d'eau ont été chauffés à 90°C et traités avec une solution de 62,4 g (0,8 mol) de sulfure de sodium et de 12,8 g (0,4 mol) de soufre dans 200 ml d'eau.
- 15 Après avoir chauffé le mélange à reflux pendant 5 heures, 6 g de dioxyde de carbone a été fait buller à travers la solution, suivi d'un courant d'air régulier. Le pH a été ajusté à 5,5, le mélange a été refroidi à

température ambiante et le précipité résultant a été collecté par filtration.

Le matériau brut a été recristallisé dans de l'isopropanol, pour conduire à 45 g (71 %) du produit
5 souhaité.

$M+H^+ = 318$.

LC/MS Temps de rétention = 1,526.

Bis-[(2-Chloro-4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-yl-méthyl-imidazolidin-1-yl)]-phényldisulfide

10 Une solution de 13,7 g (69,5 mmol) de diphosgène dans 100 ml de toluène a été refroidie à -20°C et traitée avec une solution de 5,0 g (15,8 mmol) de bis-(4-amino-2-chlorophényl)-disulfide. Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes à température ambiante, chauffé à
15 reflux pendant 1 heure et ensuite évaporé à siccité.

2,53 g (ca. 6,86 mmol) de ce matériau ont été dissous dans du THF et traités avec 2,0 g (9,5 mmol) d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propionique. Le mélange a été agité
20 pendant 3 heures à température ambiante, évaporé à siccité et le solide restant a été purifié par chromatographie flash (SiO_2 , chlorure de méthylène: méthanol = 97:3) pour conduire à 1,8 g (37 %) du produit souhaité.

25 $M+H^+ = 722$.

LC/MS Temps de rétention = 1,176.

Exemple 179 : Préparation de 3-(4-tert-butylsulfanyl-3-chloro-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacétate

30 200 mg (0,28 mol) de bis-[(2-chloro-4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidin-1-yl)]-phényldisulfide ont été dissous dans 10 ml de méthanol et traités avec 22 mg (0,56 mmol) de borohydrure de sodium. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le

mélange a été évaporé à siccité. Le résidu a été dissous dans 10 ml d'acide sulfurique (75 %) et ajouté dans 20 ml d'acide sulfurique (75 %) qui ont été saturés avec de l'isobutylène. Le mélange a été agité pendant 20 minutes
5 à température ambiante et ensuite ajouté avec précautions à une solution refroidie d'hydroxyde de sodium dans l'eau. La phase aqueuse alcaline a été extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium et le
10 matériau restant après évaporation a été filtré sur gel de silice (chlorure de méthylène:méthanol = 95:5). Le produit brut résultant a été purifié par chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile, eau, 0,01 % de TFA) conduisant à 120 mg (81 %) du produit souhaité.

15 $M+H^+ = 418$.

LC/MS Temps de rétention = 1,249.

Procédure générale 1A : Préparation de 3-(3-Chloro-4-alkylsulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine- 2,4-diones

20 445 mg (0,62 mmol) de bis-[(2-chloro-4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidin-1-yl)]-phényldisulfide ont été dissous dans 15 ml de méthanol et traités avec 49 mg (1,24 mmol) de borohydrure de sodium. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante,
25 1,24 mmol de l'halogénure d'alkyle respectif ont été ajoutés et le mélange résultant a été chauffé à reflux pendant 1 heure. Le solvant a été éliminé par évaporation et les matériaux bruts restants ont été purifiés par chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile,
30 eau, 0,01 % de TFA)

Exemple 180 : Préparation de 3-(3-Chloro-4-isopropyl-sulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine- 2,4-dione

Synthétisé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 404$.

LC/MS Temps de rétention = 1,196.

Exemple 181 : Préparation de 3-(3-chloro-4-isobutyl-sulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacétate

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 418$.

LC/MS Temps de rétention = 1,272.

Exemple 182 : Préparation de 3-(3-chloro-4-méthylsulfonyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 376$.

LC/MS Temps de rétention = 1,054.

Exemple 183 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[3-chloro-4-(3-méthoxy-propylsulfanyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-yl-méthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 434$.

LC/MS Temps de rétention = 1,096.

Exemple 184 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[3-chloro-4-(2-morpholin-4-yl-éthylsulfanyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 475$.

LC/MS Temps de rétention = 0,792

Exemple 185 : Préparation de trifluoroacétate de 3-{3-chloro-4-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthylsulfanyl]-phényl}-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 473$.

LC/MS Temps de rétention = 0,865.

Exemple 186 : Préparation de trifluoroacétate de 3-{3-chloro-4-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propylsulfanyl]-phényl}-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 502$.

LC/MS Temps de rétention = 0,795.

Exemple 187 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[3-chloro-4-(3-hydroxy-propylsulfanyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 420$.

LC/MS Temps de rétention = 0,968.

Exemple 188 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[3-chloro-4-(2-hydroxy-éthylsulfanyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 406$.

LC/MS Temps de rétention = 0,921.

Exemple 189 : Préparation de trifluoroacétate de [2-chloro-4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidin-1-yl)-phénylsulfanyl]-acétonitrile

Préparé selon la procédure générale 1A.

$M+H^+ = 401$.

LC/MS Temps de rétention = 0,999.

3-nitro-4-trifluorométhoxy-aniline

20 g (112,9 mmol) de 4-trifluorométhoxy-aniline ont été dissous dans 50 ml d'acide sulfurique concentré à une température de 0 à 5°C traité avec 30 ml d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique a 4:1. Le mélange a été agité pendant 5 heures à 0°C, et ensuite versé sur

un mélange glace-eau et rendu alcalin avec 200 ml de solution d'ammoniaque concentrée. L'extraction avec EE, le séchage avec du sulfate de sodium, l'évaporation à siccité et la recristallisation dans de l'acétate d'éthyle/heptane a conduit à 15,5 g (63 %) du produit souhaité.

$M+H^+ = 223$.

LC/MS Temps de rétention = 1,378.

Exemple 190 : Préparation de l'acide trifluoroacétique ;

10 **5,5-diméthyl-3-(3-nitro-4-trifluorométhoxy-phényl)-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione**

2,27 g (11,5 mmol) de diphosgène dans du 1,2-dichloroéthane ont été ajoutés à -20°C dans 1,0 g (4,5 mmol) de 3-nitro-4-trifluorométhoxy-aniline, dissous dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane. Le mélange a été agité pendant 1 heure tout en étant laissé atteindre la température ambiante et est ensuite chauffé à 50°C pendant 2 heures. Après avoir reposé toute une nuit, le solvant a été évaporé, le résidu a été repris avec du THF sec et traité avec 937 mg (4,5 mmol) d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propionique. Le mélange a été agité pendant 2 heures à température ambiante et pendant 1 heure à 40°C, puis évaporé à siccité et le résidu restant a été purifié (RP 25 18, acétonitrile, eau, 0,01 % de TFA) pour conduire à 1,15 g (61 %) du produit souhaité.

$M+H^+ = 425$.

LC/MS Temps de rétention = 1,324.

Exemple 191 : Préparation de 3-(3-amino-4-trifluoro-

30 **méthoxy-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione**

9,63 g (22,7 mmol) de trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-3-(3-nitro-4-trifluorométhoxy-phényl)-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione ont été dissous dans

de l'acide chlorhydrique semi-concentré, chauffé à reflux et traité avec 30 g de poussière de zinc. Après 1,5 heures le mélange a été refroidi, filtré et extrait deux fois avec de l'éther méthyl-tert-butylique. La phase aqueuse a été rendue alcaline avec de l'hydroxyde de sodium 6N, extraite avec de l'éther méthyl-tert-butylique et les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium. L'évaporation du solvant a conduit à 5,0 g (56 %) du produit souhaité.

10 $M+H^+ = 395$.

LC/MS Temps de rétention = 0,948.

Exemple 192 : Préparation de 5,5-Diméthyl-1-pyridin-4-yl-méthyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione

15 688 mg (3,6 mmol) de 2,2,2-trifluoro-éthoxy-aniline dans 30 ml de chlorure de méthylène ont été ajoutés à 0°C 356 mg (3,6 mmol) de triéthylamine et une solution de 356 mg (1,2 mmol) de triphosgène dans 30 ml de chlorure de méthylène. Le mélange a été agité toute une nuit tout en étant laissé atteindre la température ambiante. Par la suite, le solvant a été évaporé, le résidu a été repris dans 15 ml de THF et traité avec 100 mg (0,48 mmol) d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propionique et 48,5 mg (0,48 mmol) de triéthylamine. Le mélange a été agité 4 heures à 25 température ambiante et 1 heure à 50°C, puis évaporé à siccité et le résidu restant a été purifié par chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile, eau, 0,01 % de TFA) pour conduire à 67 g (36 %) du 30 produit souhaité.

$M+H^+ = 394$.

LC/MS Temps de rétention = 1,032.

Exemple 193 : Préparation de 3-(8-Chloro-3,4,4-triméthyl-thiochroman-6-yl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

200 mg (0,28 mol) de bis-[(2-chloro-4-(4,4-diméthyl-
5 2,5-dioxo-3-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidin-1-yl)]-
phényldisulfide ont été dissous dans 10 ml de méthanol et
traités avec 22 mg (0,56 mmol) de borohydrure de sodium.
Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le
mélange a été évaporé à siccité. Le résidu a été dissous
10 dans 10 ml d'acide sulfurique (75 %) et donné dans 20 ml
d'acide sulfurique (75 %) qui ont été saturés avec de
l'isobutylène. Le mélange a été agité pendant 30 minutes
à 40°C pendant qu'un courant d'air régulier d'isobutylène
a été fait buller au travers de la solution. Après avoir
15 reposé toute une nuit, le mélange a été ajouté avec
précaution à une solution refroidie d'hydroxyde de sodium
dans l'eau. La phase aqueuse alcaline a été extraite
trois fois avec de l'acétate d'éthyle, les phases
organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de
20 sodium et le matériau restant après évaporation a été
filtré sur gel de silice (chlorure de méthylène:méthanol
= 95:5). Le produit brut résultant a été purifié par
chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile,
eau, 0,01 % de TFA) conduisant à 70 mg (56 %) du produit
25 souhaité.

$M+H^+ = 444$.

LC/MS Temps de rétention = 1,240.

**Exemple 194 : Préparation de trifluoroacétate de 1-(2-chloro-thiazol-5-yl-méthyl)-5,5-diméthyl-3-(4-trifluoro-
30 méthylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

200 mg (0,65 mmol) de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluoro-
méthylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 115 mg
(0,82 mmol) de carbonate de potassium et 276 mg
(1,64 mmol) de 2-chloro-5-chlorométhyl-thiazole ont été
35 dissous dans 2 ml de DMF et agités à température ambiante

pendant 2 jours. Le mélange a été versé sur de l'eau, extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium et le matériau restant après évaporation a été purifié par chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile, eau, 0,01 % de TFA) conduisant à 143 mg (50 %) du produit souhaité.

$M+H^+ = 436$.

LC/MS Temps de rétention = 1,784.

10 **Exemple 195** : Préparation de 3-[3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

40 mg (0,1 mmol) de 3-(3-chloro-4-isopropylsulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione ont été dissous dans 2 ml de chlorure de méthylène et traités avec une solution de 37 mg (0,15 mmol) d'acide m-chloroperbenzoïque dans 2 ml de chlorure de méthylène. La réaction a été contrôlée par TLC et stoppée quand le sulfoxyde et le sulfone ont été formés en quantités égales. Le mélange a été évaporé à siccité et purifié par chromatographie flash (SiO_2 , chlorure de méthylène:méthanol = 98:2) conduisant à 4 mg 3-[3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione et 7 mg de 3-[3-chloro-4-(propane-2-sulfinyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

$M+H^+ = 436$.

LC/MS Temps de rétention = 0,970.

30 **Exemple 196** : Préparation de 3-[3-chloro-4-(propane-2-sulfinyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparation comme décrite ci-dessus.

$M+H^+ = 420$.

LC/MS Temps de rétention = 0,932.

2-(isoquinolin-5-ylamino)-2-méthyl-propionitrile :

5,0 g (34,7 mmol) de 5-aminoisoquinoline, 5,1 ml (69,4 mmol) d'acétone, et 945 mg (6,94 mmol) de chlorure de zinc ont été dissous dans 100 ml d'acétonitrile et
5 traités à 0°C avec 6,9 g (69,4 mmol) de cyanure de triméthylsilyl. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 3 heures, puis le solvant a été évaporé, et le résidu repris dans 200 ml d'hydrogénocarbonate de sodium et
10 extraits 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été séchées et le résidu restant après évaporation a été purifié par chromatographie flash (SiO₂, chlorure de méthylène:méthanol = 95:5) conduisant à 6,0 g (82 %) du produit souhaité.

$M+H^+ = 212$.

15 LC/MS Temps de rétention = 0,696.

Procédure générale 2 : synthèse d'alkylsulfanylanilines.

1,1 g (8 mmol) de 4-aminothiophénol et 896 mg (8 mmol) de tert-butyrate de potassium ont été dissous dans 10 ml de DMF et agités pendant 45 minutes sous une
20 atmosphère d'argon. Ensuite 8,8 mmol du bromure d'alkyle correspondant ont été ajoutés, le mélange a été agité pendant 3 heures à température ambiante, versé sur de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été séchées et évaporées. Le
25 produit résiduel a été essentiellement pur et a pu être utilisé sans purification supplémentaire.

4-(3-méthoxy-propylsulfanyl)-phénylamine

Préparé selon la procédure générale 2.

$M+H^+ = 197$.

30 LC/MS Temps de rétention = 0,777.

4-isopropylsulfanyl-phénylamine

Préparé selon la procédure générale 2.

$M+H^+ = 266$.

LC/MS Temps de rétention = 0,173.

4-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propylsulfanyl]-phényl-amine

Préparé selon la procédure générale 2.

$M+H^+ = 168$.

5 LC/MS Temps de rétention = 0,894.

Procédure générale 3 : Préparation de 3-(3-chloro-4-alkylsulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-diones.

371 mg (2,3 mmol) de carbonyldiimidazole, 41 mg
10 (0,5 mmol) d'imidazolè et 1,9 mmol de l'alkylsulfa-
nylaniline respective ont été dissous à 0°C dans 10 ml de
THF et agités pendant 1 heure. Ensuite 280 mg (1,35 mmol)
d'ester méthylique de l'acide 2-méthyl-2-[(pyridin-4-
ylméthyl)-amino]-propionique dissous dans 5 ml de THF a
15 été ajouté et le mélange a été chauffé à reflux pendant
5 heures. Par la suite, le solvant a été évaporé et le
matériau restant après évaporation a été purifié par
chromatographie HPLC préparative (RP 18, acétonitrile,
eau, 0,01 % de TFA).

20 Exemple 197 : Préparation de trifluoroacétate de 5,5-
diméthyl-3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1-pyridin-4-yl-
méthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 3.

$M+H^+ = 342$.

25 LC/MS Temps de rétention = 0,942.

Exemple 198 : Préparation de trifluoroacétate de 3-[4-(3-méthoxy-propylsulfanyl)-phényl]-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 3.

30 $M+H^+ = 400$.

LC/MS Temps de rétention = 1,007.

Exemple 199 : Préparation de trifluoroacétate de 3-(4-isopropylsulfanyl-phényl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-yl-méthyl-imidazolidine-2,4-dione

Préparé selon la procédure générale 3.

5 $M+H^+ = 370$.

LC/MS Temps de rétention = 1,096.

Exemple 200 : Préparation de trifluoroacétate de 5,5-diméthyl-3-{4-[3-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-propylsulfa-nyl]-phényl}-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione

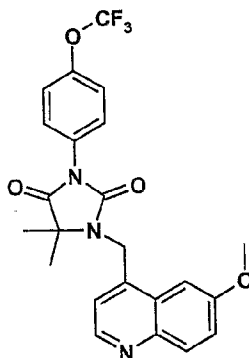
10 Préparé selon la procédure générale 3.

$M+H^+ = 468$.

LC/MS Temps de rétention = 0,689

Exemple 201 : 5,5-diméthyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-

15 2,4-dione



A une solution de 0,65 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 40 ml de THF anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,1 g d'hydrure de sodium (à 60 %). L'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes. On ajoute 0,47 g de 4-chlorométhyl-6-méthoxyquinoléine solubilisé dans 10 ml de THF. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement, 100 ml d'eau et 75 ml d'acétate d'éthyle sont additionnés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée

sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par flash-chromatographie (SiO₂, AcOEt/cyclohexane, 50/50 en volume comme éluant, Ar). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On
5 obtient ainsi 0,36 g de 5,5-diméthyl-1-(6-méthoxyquinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
10 ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 3,96 (s : 3H) ; 5,10 (s large : 2H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,56 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,61 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

15 Masse IE m/z=459 M+. pic de base

m/z=213 C₁₂H₉N₂O₂⁺

m/z=172 C₁₁H₁₀NO⁺

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est préparé selon le procédé
20 décrit dans l'exemple 63.

Préparation de 4-chlorométhyl-6-méthoxyquinoléine

A une solution de 1,2 g de 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinoléine dans 45 ml de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de
25 20°C, est ajouté successivement, 1,16 ml de triéthylamine et 0.64 ml de chlorure de méthanesulphonyle. L'agitation est maintenue à cette température pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu brun. Le produit est utilisé tel
30 quel dans l'étape suivante.

Spectre R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) :
3,97 (s : 3H) ; 5,30 (s : 2H) ; 7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,62 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,75 (d, J = 4,5 Hz :
35 1H).

Masse IE $m/z=207$ M^+

$m/z=172$ $(M - Cl)^+$ pic de base

$m/z=157$ $(m/z=172 - CH_3)^+$

$m/z=129$ $(m/z=157 - CO)^+$

5 Préparation de 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinoléine

A une solution de 4 g de 4-éthoxycarbonyl-6-méthoxyquinoléine dans 100 ml de THF anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 5°C, est ajouté goutte à goutte, 17 ml d'une solution 1M
 10 de $LiAlH_4$ dans le THF. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle sont additionnés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée
 15 sous pression réduite. Le meringue obtenu est purifiée par flash-chromatographie (SiO_2 , AcOEt comme éluant, Ar). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,86 g de 4-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinoléine dont les
 20 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. : 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 3,93 (s : 3H) ; 5,02 (d, $J = 5,5$ Hz : 2H) ; 5,57 (t, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,30 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,38 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ;
 25 7,92 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,69 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H).

Masse IE, $m/z=189$ M^+ pic de base

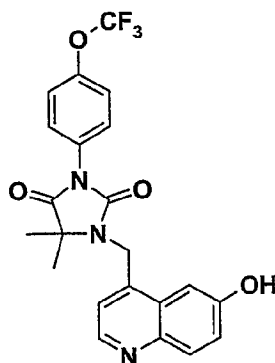
$m/z=174$ $(M - CH_3)^+$

$m/z=160$ $(M - CHO)^+$

$m/z=146$ $(m/z=174 - CO)^+$

30 $m/z=117$ $(m/z=146 - CHO)^+$

Exemple 202 : 5,5-diméthyl-1-(6-hydroxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



A une solution de 0,26 g de 5,5-diméthyl-1-(6-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 40 ml de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté 6 ml d'une solution 1M de tribromure de bore dans le CH₂Cl₂. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. 5 ml de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à cette température, 50 ml d'eau, 30 ml de CH₂Cl₂ et 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ sont additionnés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le meringue beige obtenu est purifié par flash-chromatographie (SiO₂, AcOEt comme éluant, Ar). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,17 g de 5,5-diméthyl-1-(6-hydroxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

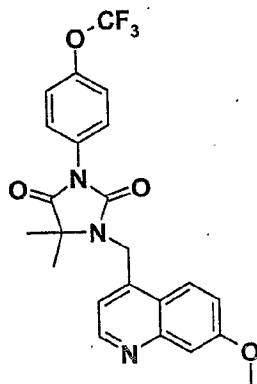
Spectre R.M.N. : ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,46 (s : 6H) ; 5,00 (s large : 2H) ; de 7,30 à 7,40 (mt : 2H) ; 7,51 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,69 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,64 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 10,12 (mf : 1H).

Masse IE m/z=445 M⁺

m/z=199 C₁₁H₇N₂O₂⁺

m/z=158 C₁₀H₈NO⁺ pic de base

Exemple 203 : 5,5-diméthyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



5 Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 59 à partir de 0,94 g de l'ester méthyllique de l'acide 2-méthyl-2-[(7-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque au lieu de l'ester méthyllique de l'acide 2-méthyl-2-[(quinolin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque utilisé à l'exemple 59 et de 1,7 g de 4-(trifluorométhoxy-phényl)isocyanate. Après purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, cyclohexane/AcOEt 70/ 30 en volumes puis CH₂Cl₂/MeOH 90/10 en volumes comme éluants, Ar), on obtient 1,45 g du produit attendu.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 3,96 (s : 3H) ; 5,12 (s large : 2H) ; 7,35 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,47 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,19 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,80 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Masse IE m/z=459 M⁺ pic de base

m/z=444 (M - CH₃)⁺

m/z=213 C₁₂H₉N₂O₂⁺

m/z=172 C₁₁H₁₀NO⁺

25 Préparation de l'ester méthyllique de l'acide -2-((7-méthoxyquinolin-4-ylméthyl)-amino)-propanoïque

Un mélange de 1,23 g de chlorhydrate de l'ester

méthyllique de l'acide α -aminoisobutyrique et de 1,12 ml de triéthylamine dans 30 ml de dichlorométhane est agité à 0°C pendant 20 minutes. Ensuite 1 g de sulfate de magnésium et 1,5 g de 7-méthoxyquinoline-4-carbaldéhyde sont ajoutés. L'agitation est maintenue 15 heures à température ambiante puis le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 35 ml de méthanol, la solution obtenue est refroidie à 0°C, puis 0,31 g de borohydrure de sodium sont ajoutés par portion. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 100 ml d'AcOEt. Le précipité formé est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite puis purifié par flash-chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt comme éluant, Ar), on obtient 0,95 g du produit attendu.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,35 (s : 6H) ; 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 3,70 (s : 3H) ; 3,93 (s : 3H) ; 4,05 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,28 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,41 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,76 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Masse IC m/z=289 MH⁺ pic de base
m/z=229 (M - C₂H₄O₂)⁺

Préparation du 7-méthoxyquinolin-4-carbaldéhyde

Un mélange de 1,9 g d'oxyde de sélénium en solution dans 35 ml de dioxane est ajouté goutte à goutte à une solution de 2,7 g de 4-méthyl-7-méthoxyquinoléine dans 35 ml de dioxane préalablement chauffée à 65°C. A la fin de l'addition, la suspension marron est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. La suspension verdâtre est essorée puis lavée avec l'AcOEt. Le filtrat est concentré sous

pression réduite. La suspension obtenu est cristallisé dans l'oxyde isopropylique pour donner 1,54 g du 7-méthoxyquinoline-4-carbaldéhyde.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,99 (s : 3H) ; 7,48 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,57 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,90 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 8,89 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 9,19 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 10,52 (s : 1H).

Masse IC $m/z=188$ MH^+ pic de base

10 Préparation du 4-méthyl-7-méthoxyquinoléine

A une solution de 6 g de 4-bromo-7-méthoxyquinoléine dans 100 ml de DMF, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 4 g de triphénylphosphine, 5,3 g de chlorure de lithium, 14 ml de tétraméthylétain et 2,1 g du chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II). Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 120°C pendant 16 heures. Après refroidissement, l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 300 ml d'AcOEt et 300 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est repris avec 300 ml d'AcOEt et 300 ml d'eau puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique jusqu'au $\text{PH}=1$. La phase aqueuse est alcalinisée avec la soude jusqu'au $\text{PH}=10$ puis extraite avec 300 ml d'AcOEt. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 2,7 g du 4-méthyl-7-méthoxyquinoléine dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,65 (s : 3H) ; 3,94 (s : 3H) ; 7,23 (d large, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 7,28 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,40 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 8,01 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,58 (d,

$J = 4,5 \text{ Hz} : 1\text{H})$.

Masse IE $m/z=173 \text{ M}^+$ pic de base

$m/z=158 \text{ (M - CH}_3\text{)}^+$

$m/z=143 \text{ (M - CH}_2\text{O)}^+$

5 $m/z=130 \text{ (m/z=158 - CO)}^+$

Préparation du 4-bromo-7-méthoxyquinoléine

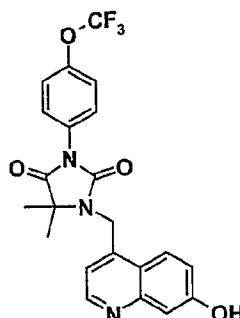
22,74 g de 4-hydroxy-7-méthoxyquinoléine sont ajoutés sur
200 g d'oxybromure de phosphore préalablement chauffés à
une température voisine de 110°C . Le milieu réactionnel
10 est chauffé à cette même température pendant 3 heures. Le
milieu réactionnel est versé chaud sur un mélange de
500 ml d'AcOEt et 500 ml d'eau glacée. Le milieu est
neutralisée à l'aide du carbonate de potassium jusqu'au
PH=7. Après décantation, la phase organique est séchée
15 sur sulfate de magnésium, évaporée sous pression réduite,
puis purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 ,
AcOEt/cyclohexane 50/50 en volume comme éluants, Ar), on
obtient 14,6 g du produit attendu.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en
20 ppm) : 3,97 (s : 3H) ; 7,43 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ;
7,49 (d, $J = 3 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,79 (d, $J = 4,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ;
8,06 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 8,67 (d, $J = 4,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$).

Masse IE $m/z=237 \text{ M}^+$ pic de base

La 4-hydroxy-7-méthoxyquinoléine est préparée selon le
25 procédé décrit dans : J. Am. Chem. Soc., 68, 1268, 1946.

Exemple 204 : 5,5-diméthyl-1-(7-hydroxy-quinolin-4-
ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-
2,4-dione



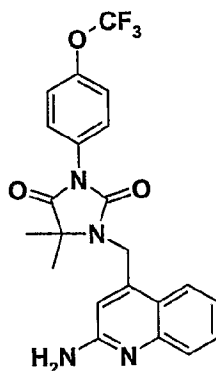
Le mélange de 0,89 g de 5,5-diméthyl-1-(7-méthoxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione et 5,5 g de chlorhydrate de
 5 pyridine est chauffé à une température voisine de 220°C pendant 4 heures. Après refroidissement, 200 ml d'eau et 100 ml de CH₂Cl₂ sont ajoutés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu
 10 est purifié par flash-chromatographie (SiO₂, AcOEt/CH₂Cl₂ 40/60 en volumes comme éluant, Ar). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 85 mg de 5,5-diméthyl-1-(7-hydroxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-
 15 phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 5,08 (s large : 2H) ; 7,24 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,38 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,10 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 9,90 à 10,50 (mf étalé : 1H).

Masse IE m/z=445 M⁺ pic de base
 m/z=430 (M - CH₃)⁺
 25 m/z=199 C₁₁H₇N₂O₂⁺
 m/z=158 C₁₀H₈NO⁺

Exemple 205 : 5,5-diméthyl-1-(2-amino-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

220



A une solution de 0,8 g de 5,5-diméthyl-1-(N-oxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 10 ml de chloroforme, sous
 5 atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 5°C, est ajouté 0,44 g de chlorure de tosyle. Après 30 minutes d'agitation à cette même température, 1.5 ml d'ammoniaque à 32 % sont ajoutés. On laisse remonter la température à 20°C. Le milieu réactionnel est agité à une
 10 température voisine de 20°C pendant 16 heures. 100 ml d'eau sont ajoutés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par flash-chromatographie (SiO₂, AcOEt comme éluant, Ar). Les
 15 fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 200 mg de 5,5-diméthyl-1-(2-amino-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,49 (s : 6H) ; 4,96 (s large : 2H) ; 6,36 (s large : 2H) ; 6,81 (s : 1H) ; 7,23 (mt : 1H) ; 7,51 (mt : 2H) ; 7,58 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,91 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

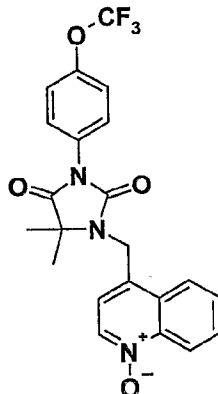
25 Masse IE m/z=444M⁺ pic de base

m/z=429 (M - CH₃)⁺

m/z=198 C₁₁H₈N₃O⁺

m/z=158 C₁₀H₁₀N₂⁺

Exemple 206 : 5,5-diméthyl-1-(N-oxy-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



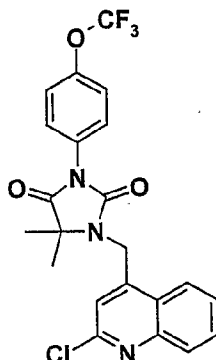
A une solution de 1,95 g de 5,5-diméthyl-1-(quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 200 ml de chloroforme et 10 ml de méthanol, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,78 g d'acide m-chloroperbenzoïque. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4 heures. 0,8 g supplémentaire d'acide m-chloroperbenzoïque est ajouté. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit est cristallisé dans l'oxyde isopropylique pour donner 1,76 g de 5,5-diméthyl-1-(N-oxyde-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 5,09 (s large : 2H) ; 7,55 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,63 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 7,68 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,85 (t large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,91 (t large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,35 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,56 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H) ; 8,64 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H).

Masse ES $m/z=446$ MH^+ pic de base

Exemple 207 : 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-

2,4-dione



A une solution de 4 ml de DMF et 2 ml de toluène, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 5°C, est ajouté 0,17 ml d'oxychlorure de phosphore. Après 30 minutes d'agitation à cette même température, 0,4 g de 5,5-diméthyl-1-(N-oxyde-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 10 ml de toluène, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 5°C pendant 2 heures et demie. On laisse remonter la température à 20°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 50 ml d'AcOEt et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit est cristallisé dans l'oxyde isopropylique pour donner 0,37 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-quinolin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,50 (s : 6H) ; 5,17 (s large : 2H) ; 7,56 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,71 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,76 (s : 1H) ; 7,76 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,89 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,03 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,31 (d large, J = 8 Hz : 1H).

Masse IE m/z=463 M⁺ pic de base

m/z=448 (M - CH₃)⁺

$m/z=428 \text{ (M - Cl)}^+$ $m/z=358 \text{ (m/z=428 - C}_4\text{H}_6\text{O)}^+$ $m/z=217 \text{ C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{OCl}^+$ $m/z=176 \text{ C}_{10}\text{H}_7\text{NCl}^+$

5 **Exemple 208 : 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

A une solution de 0,1 g de 5,5-Diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans
10 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,028 g d'hydruure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,1 g de 2-chloro-4-(bromométhyl)pyridine
15 dans 2 ml de diméthylformamide puis de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 17 g de silice greffée octadécyl 50 µm conditionnée successivement à l'acétonitrile puis à l'eau. L'élution a
20 été effectuée par gradient en utilisant le mélange (eau/acétonitrile) de 0 à 100 % d'acétonitrile. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,130 g brut qui sera purifié par une double chromatographie en utilisant une
25 cartouche garnie avec 10 g de silice 20-40 µm conditionnée, puis éluee par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (8/2), (v/v) avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 30 et 75 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient
30 ainsi 0,1 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF 134°C

35 Masse IE $m/z=413 \text{ M}^+$ pic de base

m/z=398 (M - CH₃)⁺

m/z=203 C₈H₄NO₂F₃⁺

m/z=167 C₇H₄N₂OCl⁺

m/z=126 C₆H₅NCl⁺

5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 4,67 (s : 2H) ; 7,50 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,54 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,66 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,40 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

10 Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 63.

Exemple 209 : 5,5-Diméthyl-1-(2-éthoxy-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

15 A une solution de 0,175 g de 5,5-Diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,015 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à
20 cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,185 g de 2-éthoxy-4-(bromométhyl)pyridine dans 2 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre
25 37 mm garnie avec 65 g de silice greffée octadécyl 40-60 µm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile), (95/5),
30 (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/minute. Les fractions comprises entre 700 et 760 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,145 g de 5,5-diméthyl-1-(2-éthoxy-pyridin-4-ylméthyl)-

3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
dont les caractéristiques sont les suivantes :

	Masse IE	m/z=423	M ⁺
		m/z=408	(M - CH ₃) ⁺ pic de base
5		m/z=395	(M - C ₂ H ₄) ⁺
		m/z=203	C ₈ H ₄ NO ₂ F ₃ ⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,32 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,42 (s : 6H) ; 4,30 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 4,58 (s large : 2H) ; 6,85 (s large : 1H) ; 7,01 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,63 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,10 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Le composé 5,5-Diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 63.

15 **Exemple 210 : 5,5-diméthyl-1-(2-éthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

A une solution de 0,064 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 20 1 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,009 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,062 g de 2-éthyl-4-(bromométhyl)pyridine 25 dans 0,5 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec 25 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange 30 (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5) (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/min.

Les fractions comprises entre 750 et 790 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,06 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-éthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE	m/z=407	M ⁺	pic de base
	m/z=392	(M - CH ₃) ⁺	
	m/z=203	C ₈ H ₄ NO ₂ F ₃ ⁺	
	m/z=120	C ₈ H ₁₀ N ⁺	

10 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,27 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,44 (s : 6H) ; 2,75 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 4,54 (s : 2H) ; 7,10 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,15 (s large : 1H) ; 7,39 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,49 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,26 (d, 15 J = 5,5 Hz : 1H).

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 63.

Exemple 211 : 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-

20 imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,175 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 3 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est 25 ajouté 0,046 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,166 g de 2-chloro-4-(bromométhyl)pyridine dans 2 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 10 minutes de 30 réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 65 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a

été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/minute. Les fractions comprises entre 740 et 780 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,03 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 PF 111°C

Masse IC

m/z=447 MNH_4^+

m/z=430 MH^+ pic de base

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en
15 ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 4,67 (s large : 2H) ; 7,49 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,70 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,38 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Préparation du 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
20

A une solution de 4 g de 4-trifluorométhylsulfanyl-phényl isocyanate dans 40 ml de toluène, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 5,12 ml de triéthylamine et 2,8 g de chlorhydrate de
25 l'ester méthylique de l'acide α -aminoisobutyrique. Le mélange ainsi obtenu est porté au reflux pendant 24 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par de
30 l'éther éthylique, filtré. On obtient ainsi 5,3 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IC

$m/z=322$ MNH_4^+

$m/z=102$ triethylamineH⁺ pic de base

Spectre R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) :
1,44 (s : 6H) ; 7,62 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,85 (d
5 large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,72 (mf : 1H).

L'insoluble ainsi obtenu est repris par du
dichlorométhane puis lavé à l'eau. On obtient ainsi 2,76
g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
imidazolidine-2,4-dione qui sera utilisé pour la suite de
10 la synthèse.

**Exemple 212 : 5,5-diméthyl-1-(2-éthoxy-pyridin-4-
ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-
imidazolidine-2,4-dione**

A une solution de 0,185 g de 5,5-diméthyl-3-(4-
15 trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
dans 3,2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère
inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est
ajouté 0,049 g d'hydrure de sodium, l'agitation est
maintenue à cette température pendant 30 minutes, est
20 ajouté une solution de 0,184 g de 2-éthoxy-4-
(bromométhyl)pyridine dans 2 ml de diméthylformamide puis
de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange
réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre
37 mm garnie avec 65 g de silice greffée octadécyl 40-
25 60 μm conditionnée successivement par le mélange
(eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange
(eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été
effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5) (v/v)
en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 %
30 d'acétonitrile en 60 minutes, à un débit de 10 ml/minute.
Les fractions comprises entre 520 et 700 ml sont
concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu
sera purifié par flash chromatographie en utilisant une
cartouche garnie avec 2 g de silice 15-35 μm

conditionnée, puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle) (9/1), (v/v). Les fractions contenant l'attendu sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,01 g de 5,5-diméthyl-1-(2-éthoxy-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

$m/z=439$ M^+

10 $m/z=424$ $(M - CH_3)^+$ pic de base

$m/z=411$ $(M - C_2H_4)^+$

$m/z=219$ $C_8H_4NOSF_3^+$

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1,32 (t, $J = 7$ Hz : 3H) ; 1,42 (s : 6H) ; 4,30 (q, 15 $J = 7$ Hz : 2H) ; 4,58 (s large : 2H) ; 6,86 (s large : 1H) ; 7,01 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,69 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,88 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,10 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H).

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 211.

Exemple 213 : 5,5-diméthyl-1-(2-éthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

25 A une solution de 0,135 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,021 g d'hydruure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est 30 ajouté une solution de 0,126 g de 2-éthyl-4-(bromométhyl)pyridine dans 1 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une

cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 65 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a
 5 été effectuée par un mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v) en 20 minutes, suivi d'un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 60 minutes et d'une élution à l'acétonitrile à 100 % pendant 10 minutes, à un débit de
 10 10 ml/minute. Les fractions comprises entre 800 et 880 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,120 g de 5,5-diméthyl-1-(2-éthyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

15 $m/z=423$ M^+ pic de base
 $m/z=408$ $(M - \text{CH}_3)^+$
 $m/z=219$ $\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$
 $m/z=120$ $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en
 20 ppm) : 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,42 (s : 6H) ; 2,75 (q, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 4,62 (s large : 2H) ; 7,25 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,30 (s large : 1H) ; 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,43 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H).

25 Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 211.

Exemple 214 : 5,5-diméthyl-1-(2-bromo-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-
 30 2,4-dione

A une solution de 0,081 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté
 35 0,023 g d'hydruure de sodium, l'agitation est maintenue à

cette température pendant 35 minutes, est ajouté une solution de 0,071 g de 2-bromo-4-(bromométhyl)pyridine dans 1 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 15 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 5 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile) (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 30 minutes puis par un mélange (eau/acétonitrile), (5/95), (v/v) en 10 minutes, à un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre 90 et 100 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,015 g de 5,5-diméthyl-1-(2-bromo-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

- 20 m/z=457 M^+ pic de base
 m/z=442 $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$
 m/z=211 $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{OBr}^+$
 m/z=203 $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_2\text{F}_3^+$
 m/z=170 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NBr}^+$

- 25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 4,67 (s large : 2H) ; 7,52 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,54 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,75 (s large : 1H) ; 8,37 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

- 30 Le composé 5,5-Diméthyl-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 63.

Exemple 215 : 5,5-Diméthyl-1-(2-fluoro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,096 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est
5 ajouté 0,025 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 25 minutes, est ajouté une solution de 0,060 g de 2-fluoro-4-(bromométhyl)pyridine dans 1 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 15 minutes de
10 réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 5 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile), (5/95), (v/v) puis par le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a
15 été effectuée par un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 30 minutes puis par un mélange (eau/acétonitrile), (5/95), (v/v) en 10 minutes, à un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre 105 et 125 ml sont concentrées sous pression réduite. On
20 obtient ainsi 0,069 g de 5,5-diméthyl-1-(2-fluoropyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF : 82°C

25 Masse IE

m/z=413 M^+ pic de base

m/z=398 $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$

m/z=219 $\text{C}_9\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$

m/z=151 $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{OF}^+$

30 m/z=110 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NF}^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 4,72 (s large : 2H) ; 7,29 (s large : 1H) ; 7,43 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,71 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz :
35 2H) ; 8,23 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 211.

Exemple 216 : 5,5-Diméthyl-1-(2-cyano-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,139 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 4 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère
10 inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,037 g d'hydruure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,090 g de 2-cyano-4-(bromométhyl)pyridine dans 1 ml de diméthylformamide
15 anhydre puis de l'eau glacée après 15 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice greffée octadécyl 40-60 μm conditionnée successivement par le mélange (eau/acétonitrile), (5/95), (v/v) puis par
20 le mélange (eau/acétonitrile) (95/5), (v/v). L'élution a été effectuée par un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile en 30 minutes puis par un mélange (eau/acétonitrile), (5/95), (v/v) pendant 10 minutes, à un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre
25 210 et 230 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,1 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-cyano-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 PF : 148°C

Masse IE

m/z=420 M^+ pic de base

m/z=405 $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$

m/z=219 $\text{C}_9\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$

35 m/z=158 $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}^+$

$m/z=117 \text{ } C_7H_5N_2^+$

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO \text{ } d_6$, δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 4,74 (s large : 2H) ; 7,72 (d large, $J = 9 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,81 (dd, $J = 5,5$ et 2 Hz : 1H) ;
 5 7,89 (d large, $J = 9 \text{ Hz}$: 2H) ; 8,15 (s large : 1H) ; 8,72 (d large, $J = 5,5 \text{ Hz}$: 1H).

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple 211.

10 **Exemple 217 : 5,5-diméthyl-1-(2-hydroxycarbonyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

Une solution de 0,09 g de 5,5-diméthyl-1-(2-cyano-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 5 ml d'acide
 15 chlorhydrique 5N est portée au reflux pendant environ 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de
 20 diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (dichlorométhane/méthanol), (9/1), (v/v) à un débit de 8 ml par minutes. Les fractions comprises entre 40 et 200 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient
 25 ainsi 0,06 g de 5,5-diméthyl-1-(2-hydroxycarbonyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

30 $m/z=439 \text{ } M^+$
 $m/z=395 \text{ } (M - CONH_2)^+$ pic de base
 $m/z=219 \text{ } C_8H_4NOSF_3^+$
 $m/z=185 \text{ } C_7H_9N_2O_2S^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 4,76 (s large : 2H) ; 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,72 (mt : 1H) ; 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,12 (s large : 1H) ; 8,68 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H).

5 **Exemple 218 : 5,5-diméthyl-1-[2-(méthylamino)carbonyl-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

A une solution de 0,055 g de 5,5-diméthyl-1-(2-hydroxycarbonyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluoro-
 10 méthanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 2 ml de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté successivement 0,025 g de chlorhydrate de méthylamine, 0,005 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, 0,105 ml de triéthylamine et
 15 72 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, l'agitation est maintenue à cette température pendant environ 16 heures. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée
 20 sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 5 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (dichlorométhane/méthanol), (95/05), (v/v) à un débit de
 25 10 ml par minutes. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,013 g de 5,5-Diméthyl-1-[2-(méthylamino)carbonyl-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre
 30 blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=452	M^+
	m/z=395	$(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{ON})^+$ pic de base
	m/z=219	$\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$
35	m/z=148	$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 2,85 (d, $J = 5$ Hz : 3H) ; 4,76 (s large : 2H) ; 7,67 (dd, $J = 5$ et 2 Hz : 1H) ; 7,70 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,89 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,10 (s large : 1H) ; 8,60 (d, $J = 5$ Hz : 1H) ; 8,75 (q large, $J = 5$ Hz : 1H).

Exemple 219 : 5,5-diméthyl-1-(2-aminocarbonyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

10 Une solution de 0,04 g de 5,5-diméthyl-1-(2-cyano-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 1 ml d'acide sulfurique à 98 % est portée à 40°C pendant 30 minutes. Le mélange est repris par 15 ml d'eau glacée puis
15 neutralisé par une solution normale de soude. La solution ainsi obtenue est extraite par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite, le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en
20 utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 5 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée au dichlorométhane à un débit de 10 ml par minute. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,017 g de 5,5-
25 diméthyl-1-(2-aminocarbonyl-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

30	m/z=438	M^+	pic de base
	m/z=423	$(\text{M} - \text{CH}_3)^+$	
	m/z=393	$(\text{M} - \text{CH}_3\text{NO})^+$	
	m/z=219	$\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$	
	m/z=135	$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}^+$	

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 4,76 (s large : 2H) ; de 7,60 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,71 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,89 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,11 (s large : 2H) ; 8,60
5 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H).

Exemple 220 : 5,5-diméthyl-1-(2-morpholino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,05 g de 5,5-
10 diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluoro-méthoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,5 ml de diméthylformamide, 0,034g de carbonate de potassium et 0,021 ml de morpholine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est
15 irradié sous agitation magnétique à 210°C pendant environ 50 minutes. Le mélange réactionnel est déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6053 contenant 2 g de phase SCX conditionnée au diméthylformamide. On procède par un lavage au méthanol
20 suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm
25 conditionnée, puis éluee par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (8/2), (v/v) avec un débit de 10 ml/minute. Les fractions comprises entre 160 et 260 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,01 g de 5,5-diméthyl-1-(2-morpholino-
30 pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=464	M^+	
35	m/z=433	$(\text{M} - \text{CH}_3\text{O})^+$	pic de base

	m/z=419	(M - C ₂ H ₅ O) ⁺
	m/z=407	(M - C ₃ H ₅ O) ⁺
	m/z=379	(M - C ₄ H ₅ NO) ⁺
	m/z=203	C ₈ H ₄ NO ₂ F ₃ ⁺
5	m/z=176	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 3,44 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 3,72 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 4,53 (s large : 2H) ; 6,75 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,85 (s large : 1H) ;
 10 7,54 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,64 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,10 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 221 : 5,5-diméthyl-1-(2-morpholino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

15 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,05 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,5 ml de morpholine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est
 20 irradié sous agitation magnétique à 160°C pendant environ 70 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une
 25 cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6053 contenant 2 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
 30 0,03 g de 5,5-diméthyl-1-(2-morpholino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

35 m/z=480 M⁺

	m/z=449	(M - CH ₃ O) ⁺	pic de base
	m/z=435	(M - C ₂ H ₅ O) ⁺	
	m/z=423	(M - C ₃ H ₅ O) ⁺	
	m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺	
5	m/z=176	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ⁺	

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 3,45 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 3,71 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 4,54 (s large : 2H) ; 6,75 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,84 (s large : 1H) ;
 10 7,68 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,09 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 222 : 5,5-diméthyl-1-(2-diméthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

15 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,05 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,4 ml de d'isopropylamine, 0,1 ml de diméthylformamide, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys
 20 Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 140°C pendant environ 130 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris
 25 dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6053 contenant 2 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous
 30 pression réduite. On obtient ainsi 0,013 g de 5,5-diméthyl-1-(2-diméthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

35 Masse IC

m/z=439 MH⁺ pic de base

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 3,03 (s : 6H) ; 4,53 (s large : 2H) ; 6,62 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,65 (s large : 1H) ; 7,68 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,87 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 223 : 5,5-diméthyl-1-(2-méthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- 10 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,5 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,016 mg de chlorhydrate de méthylamine, 0,064 ml de triéthylamine, est placé dans un
- 15 four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 180°C pendant environ 80 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite.
- 20 Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6054 contenant 3 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions
- 25 ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de
- 30 5 ml/min. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,021 g de 5,5-diméthyl-1-(2-méthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche
- 35 amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=424	M ⁺	pic de base
	m/z=396	(M - CH ₂ N) ⁺	
	m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺	
5	m/z=120	C ₇ H ₈ N ₂ ⁺	

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 2,77 (d, J = 5 Hz : 3H) ; 4,48 (s large : 2H) ; 6,42 (mt : 1H) ; 6,46 (s large : 1H) ; 6,52 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,69 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,94 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 224: 5,5-diméthyl-1-(2-cyclohexylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

15 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de cyclohexylamine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys

20 Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 50 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans

25 du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6054 contenant 3 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous

30 pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 15 et 45 ml

35 sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient

ainsi 0,017 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-cyclohexylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Masse IE

	m/z=492	M ⁺	
	m/z=449	(M - C ₃ H ₇) ⁺	
	m/z=435	(M - C ₃ H ₇) ⁺	
	m/z=410	(M - C ₆ H ₁₀) ⁺	pic de base
10	m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺	
	m/z=175	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ ⁺	
	m/z=98	C ₆ H ₁₂ N ⁺	

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,10 à 1,40 (mt : 5H) ; 1,43 (s : 6H) ; de 1,55
 15 à 2,00 (mt : 5H) ; 3,67 (mt : 1H) ; 4,45 (s : 2H) ; 6,28 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 6,44 (s large : 1H) ; 6,46 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,85 à 7,95 (mt : 3H).

Exemple 225 : 5,5-diméthyl-1-(2-isopropylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de
 25 N-Méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml d'isopropylamine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 70 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les
 30 fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au
 35 méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M.

Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée, puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre 10 et 35 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,008 g de 5,5-diméthyl-1-(2-isopropylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

- m/z=452 M^+
- m/z=437 $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$ pic de base
- 15 m/z=410 $(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6)^+$
- m/z=219 $\text{C}_8\text{H}_4\text{NOSF}_3^+$
- m/z=134 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2^+$
- m/z=58 $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,13 (d, J = 6,5 Hz : 6H) ; 1,42 (s : 6H) ; 3,98 (mt : 1H) ; 4,45 (s large : 2H) ; 6,27 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 6,42 (s large : 1H) ; 6,46 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,88 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

25 **Exemple 226 : 5,5-diméthyl-1-(2-pipéridino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de pipéridine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 30 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les

fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX 5 conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de 10 diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 10 et 30 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,07 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-pipéridino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)- 15 imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=478	M ⁺	pic de base
20	m/z=449	(M - C ₂ H ₅) ⁺	
	m/z=422	(M - C ₄ H ₉) ⁺	
	m/z=395	(M - C ₅ H ₉ N) ⁺	
	m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺	
	m/z=161	C ₁₀ H ₁₃ N ₂ ⁺	
25	m/z=84	C ₅ H ₁₀ N ⁺	

Spectre de R.M.N. : ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; de 1,45 à 1,65 (mt : 6H) ; 3,52 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 4,52 (s large : 2H) ; 6,64 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,83 (s large : 1H) ; 7,68 (d, 30 J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,04 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 227 : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthylpipérazino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

35 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-

1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhane-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de N-Méthylpipérazine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 30 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μ m conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre 105 et 135 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,028 g de 5,5-Diméthyl-1-[2-(4-méthylpipérazino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

 $m/z=493 \quad M^+$ $m/z=423 \quad (M - C_4H_8N)^+ \quad \text{pic de base}$ $m/z=219 \quad C_8H_4NOSF_3^+$ $m/z=176 \quad C_{10}H_{14}N_3^+$

Spectre de R.M.N. : 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO \ d_6$, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 2,23 (s : 3H) ; 2,40 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 3,50 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 4,53 (s large : 2H) ; 6,70 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,85 (s large : 1H) ; 7,69 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,07 (d, J = 5,5 Hz : 1H) .

Exemple 228 : 5,5-diméthyl-1-(2-phénylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-
5 1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhane-
sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de
N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml d'aniline, est placé dans
un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser.
Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C
10 pendant environ 30 minutes. Le mélange réactionnel est
purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant
l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite.
Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis
déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence
15 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au
méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi
d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions
ammoniacales sont concentrées à sec sous pression
réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash
20 chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre
16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée,
puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 5
ml/minute. Les fractions comprises entre 40 et 85 ml sont
concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
25 0,082g de 5,5-Diméthyl-1-(2-phénylamino-pyridin-4-
ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-
imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont
les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

30 $m/z=486$ M^+
 $m/z=485$ $(M - H)^+$ pic de base
 $m/z=417$ $(M - CF_3)^+$
 $m/z=182$ $C_{12}H_{10}N_2^+$

Spectre de R.M.N. : ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en
35 ppm) : 1,46 (s : 6H) ; 4,55 (s large : 2H) ; 6,80 (d
large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 6,84 (s large : 1H) ; 6,88 (t

large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,25 (dd, $J = 8$ et 7,5 Hz : 2H) ; 7,67 (d large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,88 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,01 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 9,01 (s large : 1H).

5 **Exemple 229** : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-pipérazino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhane-
10 sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,6 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,123 g de pipérazine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 30 minutes. Le mélange
15 réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX
20 conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de
25 diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μ m conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 45 et 110 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,042 g de 5,5-Diméthyl-1-[2-(4-
30 pipérazino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhane-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IC

35 $m/z=480$ MH^+ pic de base

Spectre de R.M.N. : ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 2,79 (t large, $J = 5$ Hz : 4H) ; 3,41 (t large, $J = 5$ Hz : 4H) ; 4,52 (s large : 2H) ; 6,69 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 6,82 (s large : 1H) ; 7,69 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 8,06 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H).

Exemple 230 : 5,5-diméthyl-1-(2-éthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- 10 Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,5 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,019 g de chlorhydrate d'éthylamine, 0,064 ml de triéthylamine est placé dans un
- 15 four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 120 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite.
- 20 Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions
- 25 ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de
- 30 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 280 et 300 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,033 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-éthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont
- 35 les caractéristiques sont les suivantes :

PF = 136°C

Masse IE

m/z=438 M⁺

m/z=423 (M - CH₃)⁺ pic de base

5 m/z=395 (M - C₂H₅N)⁺

m/z=369 (M - CF₃)⁺

m/z=121 C₇H₉N₂⁺

m/z=44 C₂H₆N⁺

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,14 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,44 (s : 6H) ; 3,26 (mt : 2H) ; 4,47 (s large : 2H) ; 6,40 (t large, J = 5.5 Hz : 1H) ; 6,45 (s large : 1H) ; 6,50 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,69 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

15 **Exemple 231** : 5,5-diméthyl-1-(2-benzylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhane-
20 sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de benzylamine est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 30 minutes. Le mélange
25 réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX
30 conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de
35 diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μm

conditionnée, puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 10 et 50 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,035 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-benzylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF 144°C

Masse IE

- 10 m/z=500 M⁺ pic de base
 m/z=431 (M - CF₃)⁺
 m/z=196 C₁₃H₁₂N₂⁺
 m/z=106 C₇H₈N⁺
 m/z=91 C₇H₇⁺

- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,39 (s : 6H) ; 4,47 (s large : 2H) ; 4,48 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 6,51 (s large : 1H) ; 6,54 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,02 (t large, J = 6 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,68 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d, 20 J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 5,5 Hz : 1H).

Exemple 232 : 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de para méthoxybenzylamine est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation 30 magnétique à 200°C pendant environ 30 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT 35 VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX

conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par
 5 flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 2 g de silice 15-35 μ m conditionnée, puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/min. Les fractions comprises entre 5 et 55 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient
 10 ainsi 0,035 g de 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzyl-amino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

15 $m/z=530$ M^+
 $m/z=461$ $(M - CF_3)^+$
 $m/z=136$ $C_8H_{10}NO^+$
 $m/z=121$ $C_8H_9O^+$ pic de base

Spectre de R.M.N. : 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en
 20 ppm) : 1,39 (s : 6H) ; 3,72 (s : 3H) ; 4,39 (d, $J = 5,5$ Hz : 2H) ; 4,46 (s large : 2H) ; 6,48 (s large : 1H) ; 6,53 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 6,87 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 6,93 (t, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,25 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,68 (d large, $J = 8,5$ Hz :
 25 2H) ; 7,89 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,92 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H).

Exemple 233 : 5,5-diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione.

30 A une solution de 0,035 g de 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 0,5 ml de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajoutés 0,5 ml d'acide trifluoroacétique,
 35 l'agitation est maintenue à cette température pendant

5 heures. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une
 5 cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
 10 0,015 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF : 161°C

15 Masse IE

m/z=410	M ⁺ pic de base
m/z=395	(M - CH ₃) ⁺
m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺
m/z=148	C ₇ H ₆ N ₃ O ⁺
20 m/z=107	C ₆ H ₇ N ₂ ⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 4,46 (s large : 2H) ; 5,86 (s large : 2H) ; 6,46 (s large : 1H) ; 6,53 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,69 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,84 (d,
 25 J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H).

Exemple 234 : 5,5-diméthyl-1-(2-acétamido-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Une solution de 0,050 g de 5,5-diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 5 ml d'anhydride acétique, est agitée sous atmosphère inerte d'argon pendant 24 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative.
 35 Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec

sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au 5 méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,006 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-acétamido-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione 10 sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=452	M ⁺	
	m/z=410	(M - C ₂ H ₂ O) ⁺	pic de base
15	m/z=395	(m/z=410 - CH ₃) ⁺	
	m/z=219	C ₈ H ₄ NOSF ₃ ⁺	
	m/z=150	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ⁺	
	m/z=107	C ₆ H ₇ N ₂ ⁺	
	m/z=43	C ₂ H ₃ O ⁺	

20 Spectre de R.M.N. : ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,44 (s large : 6H) ; 2,11 (s : 3H) ; 4,65 (s large : 2H) ; 7,15 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,14 (s large : 1H) ; 8,27 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 25 10,49 (mf : 1H).

Exemple 235 : 5,5-diméthyl-1-(2-ter-butoxycarbonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,029 g de dicarbonate de di-ter-butyl 30 dans 0,65 ml d'alcool ter-butylique, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajoutés par petites fractions 0,05g de 5,5-diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, l'agitation est 35 maintenue à cette température pendant 24 heures. Le

mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 16 mm garnie avec 5 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (8/2), (v/v). Les fractions comprises entre 260 et 400 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,035 g 5,5-diméthyl-1-(2-ter-butoxycarbonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IC

m/z=511 MH^+ pic de base

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 1,49 (s : 9H) ; 4,63 (s large : 2H) ; 7,08 (dd large, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,84 (s large : 1H) ; 7,87 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,19 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 9,73 (s large : 1H).

Exemple 236 : 5,5-diméthyl-1-(2-méthylsulfonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,050 g de 5,5-diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 0,4 ml de pyridine, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajoutés 0,010 ml de chlorure de méthanesulfonyl, l'agitation est maintenue à cette température pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est versé dans 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extrait par 2x50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,020 g de 5,5-diméthyl-1-(2-méthylsulfonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhane-

sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

PF : 208°C

5 Masse IE

m/z=488 M⁺ pic de base

m/z=473 (M - CH₃)⁺

m/z=409 (M - SO₂CH₃)⁺

m/z=219 C₈H₄NOSF₃⁺

10 m/z=185 C₇H₉N₂O₂S⁺

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 3,27 (mf : 3H) ; 4,63 (s large : 2H) ; de 6,95 à 7,10 (mf : 2H) ; 7,68 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,17 (mf : 15 1H).

Exemple 237 : 5,5-diméthyl-1-(2-méthoxycarbonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,100 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dans 1,5 mL de pyridine, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajoutés 0,056 mL de chloroformiate de méthyle, l'agitation est maintenue à cette température pendant 20 heures, est ajouté à nouveau 0, 56 ml chloroformiate de méthyle. L'agitation est maintenue à cette température pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est repris par 5 ml d'acétate d'éthyle, puis lavé successivement par 5 ml d'eau, 5 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, puis 5 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur une colonne KROMASIL C18, 5 µm (100 x 20 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 35 95 % d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide

trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) TFA à un débit de 10 mL/mn. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol puis déposé
 5 sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
 10 0,024 g de 5,5-diméthyl-1-(2-méthoxycarbonylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

- 15 $m/z=468$ M^+ pic de base
 $m/z=453$ $(M - CH_3)^+$
 $m/z=410$ $(M - C_2H_2O_2)^+$
 $m/z=219$ $C_8H_4NOSF_3^+$
 $m/z=166$ $C_8H_{10}N_2O_2^+$

- 20 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,44 (s : 6H) ; 3,70 (s : 3H) ; 4,65 (s large : 2H) ; 7,12 (dd, $J = 5,5$ et 2 Hz : 1H) ; 7,69 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; 7,89 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; 7,90 (s large : 1H) ; 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 10,18 (s
 25 large : 1H).

Exemple 238 : 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

- A une solution de 0,417 g de 5,5-diméthyl-3(3-chloro-4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 30 dans 20 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté 0,1 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est
 35 ajouté une solution de 0,380 g de 2-chloro-4-

(bromométhyl)pyridine dans 20 ml de diméthylformamide anhydre puis de l'eau glacée après 10 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est repris avec 400 ml d'acétate d'éthyle puis lavé par 400 mL d'eau. La phase
5 organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec 25 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un
10 mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (8/2), (v/v). Les fractions comprises entre 150 et 350 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,3 g 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
15 dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

m/z=463 M^+ pic de base
m/z=448 $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$
m/z=253 $\text{C}_8\text{H}_3\text{NOSClF}_3^+$
20 m/z=167 $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{OCl}^+$
m/z=126 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCl}^+$

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 4,68 (s large : 2H) ; 7,49 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,63 (s large : 1H) ; 7,71 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,38 (d, J = 5,5 Hz : 1H).
25

Préparation du 5,5-diméthyl-3(3-chloro-4-trifluorométhyl-sulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une suspension de 1,97 g diphosgène et de 0,03 g de
30 noir végétal dans 22 ml de toluène, à une température voisine de -20°C , est ajouté en 30 minutes, une solution de 2 g de 3-chloro-4-trifluorométhylsulfanyl-aniline dans 22 ml de toluène. Le mélange est agité jusqu'à une température voisine de 20°C , puis chauffé au reflux
35 pendant 3 heures. Le mélange est refroidi à une

température voisine de 20°C, puis filtré sur célite, 1,35 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide α -aminoisobutyrique, 15 ml de toluène et 2,23 ml de triéthylamine sont ajoutés au filtrat. Le mélange ainsi
5 obtenu est porté au reflux pendant 24 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur
10 une cartouche de diamètre 37 mm garnie de silice 20-40 μ m, conditionnée puis éluée par le mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (5/5), (v/v). Les fractions comprises entre 110 et 250 ml sont concentrées sous pression réduite et l'on obtient ainsi 2 g de 5,5-diméthyl-3(3-chloro-4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-
15 imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

m/z=338 M^+ pic de base
m/z=253 $C_9H_7NOSClF_3^+$
20 m/z=184 $(m/z=253 - CF_3)^+$
m/z=84 $C_4H_6NO^+$

Spectre R.M.N. : 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (s : 6H) ; 7,63 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,02 (d, J = 8,5 Hz :
25 1H) ; 8,75 (mf : 1H).

Exemple 239 : 5,5-Diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,3 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,2 ml
30 de N-méthylpyrrolidone-2, 0,4 ml de para-méthoxybenzylamine est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est
35 irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ

70 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 50 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle),
 5 (8/2), (v/v). Les fractions comprises entre 470 et 640 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,091 g 5,5-Diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les
 10 caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=564	M^+
	m/z=495	$(\text{M} - \text{CF}_3)^+$
	m/z=136	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}^+$
15	m/z=121	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$ pic de base

Spectre de R.M.N. : ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,38 (s : 6H) ; 3,71 (s : 3H) ; 4,39 (d, J = 5,5 Hz : 2H) ; 4,45 (s large : 2H) ; 6,48 (s large : 1H) ; 6,53 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,89 (t, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,24 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,69 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

Exemple 240 : 5,5-diméthyl-1-(2-éthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 25

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-diméthyl-1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,4 ml
 30 de N-méthylpyrrolidone-2, 0,044 g de chlorhydrate d'éthylamine, 0,120 ml de triéthylamine est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C pendant environ 70 minutes. Le mélange réactionnel est
 35 purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant

l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au 5 méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,029 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-éthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-
10 trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

	m/z=472	M ⁺	
	m/z=457	(M - CH ₃) ⁺	pic de base
15	m/z=429	(M - C ₂ H ₅ N) ⁺	
	m/z=403	(M - CF ₃) ⁺	
	m/z=121	C ₇ H ₉ N ₂ ⁺	
	m/z=44	C ₂ H ₆ N ⁺	

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
20 ppm) : 1,14 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,43 (s : 6H) ; 3,27 (mt : 2H) ; 4,46 (s large : 2H) ; 6,38 (t large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 6,45 (s large : 1H) ; 6,51 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,06 (d,
25 J = 8,5 Hz : 1H).

Exemple 241 : 5,5-diméthyl-1-(2-méthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

Un tube scellé de 2,5 ml contenant 0,1 g de 5,5-Diméthyl-
30 1-(2-chloro-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluoro-méthanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione, 0,5 ml de N-méthylpyrrolidone-2, 0,030 g de chlorhydrate de méthylamine, 0,120 ml de triéthylamine, est placé dans un four à micro-ondes Personal Chemistry Emrys Optimiser. Le
35 mélange est irradié sous agitation magnétique à 200°C

pendant environ 70 minutes. Le mélange réactionnel est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis
5 déposé sur une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression
10 réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 μ m conditionnée, puis éluee au dichlorométhane avec un débit de 8 ml/minute. Les fractions comprises entre 70 et 100 ml
15 sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,015 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-méthylamino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre blanche amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 Spectre R.M.N. : ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 2,77 (d, $J = 5$ Hz : 3H) ; 4,48 (s large : 2H) ; 6,40 (q large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 6,46 (s large : 1H) ; 6,54 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,70 (dd, $J = 8,5$ et 3 Hz : 1H) ; 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 7,97
25 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H).

Exemple 242 : 5,5-diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,080 g de 5,5-diméthyl-1-[2-(4-méthoxybenzylamino)-pyridin-4-ylméthyl]-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
30 dans 1 ml de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajoutés 3 ml d'acide trifluoroacétique, l'agitation est maintenue à cette température pendant
35 environ 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré à

sec sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par LC/MS préparative. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans du méthanol puis déposé sur
 5 une cartouche BOND ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. On procède par un lavage au méthanol suivi d'une élution au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
 10 0,027 g de 5,5-Diméthyl-1-(2-amino-pyridin-4-ylméthyl)-3-(3-chloro-4-trifluorométhanesulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione sous forme de poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IE

15	m/z=444	M ⁺ pic de base
	m/z=429	(M - CH ₃) ⁺
	m/z=148	C ₇ H ₆ N ₃ O ⁺
	m/z=107	C ₆ H ₇ N ₂ ⁺

Spectre de R.M.N. : ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en
 20 ppm) : 1,43 (s : 6H) ; 4,46 (s large : 2H) ; 5,86 (s large : 2H) ; 6,46 (s large : 1H) ; 6,54 (dd large, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

25 **Exemple 243** : 5,5-diméthyl-1-(2,6-dibromo-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,230 g de 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
 30 dans 2 ml de diméthylformamide anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,036 g d'hydrure de sodium, l'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes, est ajouté une solution de 0,349 g de 2,6-dibromo-4-
 35 (bromométhyl)pyridine dans 3 ml de diméthylformamide

anhydre puis de l'eau glacée après 20 minutes de réaction. Le mélange réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis
 5 concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec 25 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée au dichlorométhane. Les fractions comprises entre 65 et 135 ml sont
 10 concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,25 g de 5,5-diméthyl-1-(2,6-dibromo-pyridin-4-ylméthyl)-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione dont les caractéristiques sont les suivantes :

Masse IC

15	m/z=569	MNH_4^+	pic de base
	m/z=552	MH^+	
	m/z=474	$(\text{M} - \text{Br} + 2\text{H})^+$	
	m/z=396	$(\text{m/z}=474 - \text{Br} + \text{H})^+$	

Spectre de R.M.N. : ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO} \text{ d}_6$, δ en
 20 ppm) : 1,45 (s : 6H) ; 4,67 (s large : 2H) ; 7,72 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,83 (s : 2H) ; 7,89 (d large, J = 8 Hz : 2H).

Le composé 5,5-diméthyl-3-(4-trifluorométhylsulfanyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione est décrit dans l'exemple
 25 211.

Synthèse des réactifs

Référence Exemple 208a : 2-chloro-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 0,706 g de dibromotriphénylphosphorane dans 9,5 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte
 30 d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de 0,2 g de 2-chloro-4-(hydroxyméthyl)pyridine dans 2,5 ml de dichlorométhane, l'agitation est maintenue à cette température pendant

environ 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 50 ml de dichlorométhane puis lavé par 3x50 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec sous pression réduite. Le
5 résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (8/2), (v/v) avec un débit de 8 ml/minuté. Les fractions comprises entre 8
10 et 24 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,1 g de 2-chloro-4-(bromométhyl)pyridine.

Référence Exemple 208b : 2-chloro-4-(hydroxyméthyl)pyridine

A une solution de 1,7 g de 2-chloropyridine-4-carboxylate
15 d'éthyle dans 20 ml d'éthanol, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté en plusieurs fois 2,04 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression
20 réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par du dichlorométhane puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 1 g de 2-chloro-4-(hydroxyméthyl)pyridine.

25 **Référence Exemple 208c : 2-chloropyridine-4-carboxylate d'éthyle**

A une solution de 2,2 g d'acide 2-chloropyridine-4-carboxylique dans 30 ml d'éthanol, est ajouté 1 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est
30 porté au reflux sous agitation pendant 16 heures puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 30 ml d'eau puis extrait par 3x30 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec

sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est purifiée par filtration sur 13 g de silice en éluant au dichlorométhane. Les fractions contenant l'attendu sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi
5 2,1 g de 2-chloropyridine-4-carboxylate d'éthyle.

Référence Exemple 209a : 2-éthoxy-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 1,025 g de dibromotriphénylphosphorane dans 12 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté
10 goutte à goutte une solution de 0,31 g de 2-éthoxy-4-(hydroxyméthyl)pyridine dans 6 ml de dichlorométhane, l'agitation est maintenue à cette température pendant environ 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 100 ml de dichlorométhane puis lavé par 3x100 ml d'eau.
15 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec 20 g de silice 20-40 µm conditionnée, puis éluee par un
20 mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (9/1), (v/v) avec un débit de 8 ml/minute Les fractions comprises entre 80 et 180 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,37 g de 2-éthoxy-4-(bromométhyl)pyridine.

Référence Exemple 209b : 2-éthoxy-4-(hydroxyméthyl)

25 **pyridine**

A une solution de 0,524 g de 2-éthoxypyridine-4-carboxylate d'éthyle dans 5,2 ml d'éthanol, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté en plusieurs fois 0,508 g de borohydrure
30 de sodium. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 50 ml de dichlorométhane puis lavé par 50 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,310 g de 2-éthoxy-4-(hydroxyméthyl)pyridine.

Référence Exemple 209c : 2-éthoxypyridine-4-carboxylate

5 d'éthyle

A une solution de 1 g d'acide 2-fluoropyridine-4-carboxylique dans 15 ml d'éthanol, est ajouté 0,5 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation pendant 48 heures puis
10 concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 100 ml d'eau puis extrait par 3x100 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est
15 purifié par flash chromatographie en utilisant en utilisant une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 50 g de silice 20-40 μ m conditionnée, puis éluée par un mélange (dichlorométhane/méthanol), (90/10), (v/v) à un débit de 8 ml par minute. Les fractions comprises entre
20 350 ml et 390 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,524 g de 2-éthoxypyridine-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile.

Référence Exemple 210a : 2-éthyl-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 1,25 g de dibromotriphénylphosphorane
25 dans 4 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté goutte à goutte une solution de 0,3 g de 2-éthyl-4-(hydroxyméthyl)pyridine dans 3,5 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité jusqu'à une température voisine de
30 20°C pendant environ 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 50 ml de dichlorométhane puis lavé par 3x50 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash

chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 μm conditionnée, puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (9/1), (v/v) avec un débit de 8 ml/minute. Les fractions 5 comprises entre 80 et 120 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,062 g de 2-éthyl-4-(bromométhyl)pyridine.

Référence Exemple 210b : 2-éthyl-4-(hydroxyméthyl)pyridine

10 A une solution de 5,08 g de 2-éthylpyridine-4-carboxylate d'éthyle dans 53 ml d'éthanol, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté en plusieurs fois 5,36 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation 15 pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 500 ml de dichlorométhane puis lavé par 500 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 20 ainsi 3,16 g de 2-éthyl-4-(hydroxyméthyl)pyridine.

Référence Exemple 210c : 2-éthylpyridine-4-carboxylate d'éthyle

A une solution de 5 g d'acide 2-éthylpyridine-4-carboxylique dans 75 ml d'éthanol, est ajouté 2,35 ml 25 d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation pendant environ 64 heures puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 500 ml d'eau puis extrait par 500 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée 30 sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 5,08 g de 2-éthylpyridine-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'huile.

Référence Exemple 214a : 2-bromo-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 0,172 g de 2-bromo-4-méthylpyridine dans 2,5 ml de tétrachlorure de carbone, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est
5 ajouté 0,073 ml d'acide acétique, le mélange est porté sous agitation à une température de 50°C, à cette température est ajouté successivement 0,356 g de N-bromosuccinimide et 0,048 g de peroxyde de benzoyle. Le mélange est porté à 80°C pendant environ 18 heures. Le
10 milieu réactionnel est déposé après refroidissement sur une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 µm non conditionnée au préalable puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les fractions comprises entre 30 et 40 ml sont concentrées à
15 sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,071 g de 2-bromo-4-(bromométhyl)pyridine.

Référence Exemple 215a : 2-fluoro-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 0,111 g de 2-fluoro-4-méthylpyridine dans 2,5 ml de tétrachlorure de carbone, sous atmosphère
20 inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,073 ml d'acide acétique, le mélange est porté sous agitation à une température de 50°C, à cette température est ajouté successivement 0,356 g de N-bromosuccinimide et 0,048 g de peroxyde de benzoyle. Le
25 mélange est porté à 80°C pendant environ 16 heures. Le milieu réactionnel est déposé après refroidissement sur une cartouche de diamètre 20 mm garnie avec 10 g de silice 20-40 µm non conditionnée au préalable puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 5 ml/minute. Les
30 fractions comprises entre 28 et 38 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,063 g de 2-fluoro-4-(bromométhyl)pyridine.

Référence Exemple 216a : 2-cyano-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 0,236 g de 2-cyano-4-méthylpyridine

dans 5 ml de tétrachlorure de carbone, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,146 ml d'acide acétique, le mélange est porté sous agitation à une température de 50°C, à cette 5 température est ajouté successivement 0,712 g de N-bromosuccinimide et 0,096 g de peroxyde de benzoyle. Le mélange est porté à 80°C pendant environ 18 heures. Le milieu réactionnel est déposé après refroidissement sur une cartouche de diamètre 27 mm garnie avec 25 g de 10 silice 20-40 μm non conditionnée au préalable puis éluée au dichlorométhane avec un débit de 10 ml/min. Les fractions comprises entre 140 et 175 ml sont concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,097 g de 2-cyano-4-(bromométhyl)pyridine.

15 Référence Exemple 243a : 2,6-dibromo-4-(bromométhyl)pyridine

A une solution de 0,95 g de dibromotriphénylphosphorane dans 5 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 0°C, est ajouté 20 goutte à goutte une solution de 0,5 g de 2,6-dibromo-4-(hydroxyméthyl)pyridine dans 7 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité jusqu'à une température voisine de 20°C pendant environ 2 heures. Le milieu réactionnel est repris par 100 ml de dichlorométhane puis lavé par 100 ml 25 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie en utilisant une cartouche de diamètre 37 mm garnie avec 50 g de silice 20-40 μm conditionnée, 30 puis éluée par un mélange (cyclohexane/acétate d'éthyle), (9/1), (v/v) avec un débit de 8 ml/min. Les fractions comprises entre 135 et 200 ml sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,349 g de 2,6-dibromo-4-(bromométhyl)pyridine.

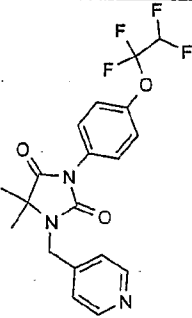
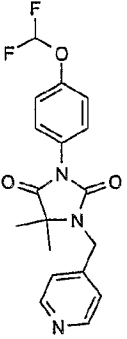
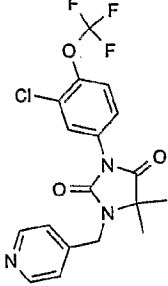
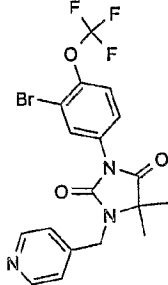
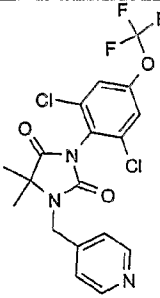
Mode opératoire général des produits des exemples 244 à 255

A une suspension de 0,064 ml de diphosgène (0,53 mM) et de 20 mg de noir végétal dans 1 ml de toluène, à une température voisine de -20°C, est ajoutée une solution de 0,481 mM de dérivé anilino dans 0,6 ml de toluène. Le mélange est agité jusqu'à une température voisine de 20°C, puis chauffé au reflux pendant 3 heures. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C, puis filtré sur célite. Au filtrat est ajoutée une solution de 100 mg de l'ester méthylique de l'acide-2-méthyl-2-[(pyridin-4-ylméthyl)-amino]-propanoïque (0,48 mM) dans 0,6 ml de toluène. Le mélange ainsi obtenu est porté au reflux pendant 16 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le précipité est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par LC/MS préparative.

Tableau récapitulatif des dérivés anilino de départ et des produits préparés

20

Exemple N°	Nom du dérivé anilino de départ	Quantité du dérivé anilino utilisée (mg)	Structure du produit obtenu	Nom du produit obtenu	Formule Brut du produit obtenu	Poids Moléculaire du produit obtenu	Quantité obtenue (mg)
244	2-NITRO-4-(TRIFLUOROMETHOXY)ANILINE	106,7		5,5-Diméthyl-3-(2-nitro-4-trifluorométhoxy-phenyl)-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione 2	C18 H15 F3 N4 O5	424,34	54,2

245	4-(1,1,2,2-TETRAFLUORO-ETHOXY)ANILINE	100,4		5,5-Diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-3-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-éthoxy)-phenyl]-imidazolidine-2,4-dione 2	C19 H17 F4 N3 O3	411,36	32,1
246	4-(DIFLUOROMETHOXY)ANILINE	76,4		3-(4-Difluorométhoxy-phenyl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione 2	C18 H17 F2 N3 O3	361,35	3,9
247	3-CHLORO-4-(TRIFLUOROMETHOXY)ANILINE	101,6		3-(3-Chloro-4-trifluorométhoxy-phenyl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione 2	C18 H15 Cl F3 N3 O3	413,79	46,2
248	3-BROMO-4-(TRIFLUOROMETHOXY)ANILINE	122,9		3-(3-Bromo-4-trifluorométhoxy-phenyl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione 2	C18 H15 Br F3 N3 O3	458,24	43,2
249	2,6-DICHLORO-4-(TRIFLUOROMETHOXY)ANILINE	118,1		3-(2,6-Dichloro-4-trifluorométhoxy-phenyl)-5,5-diméthyl-1-pyridin-4-ylméthyl-imidazolidine-2,4-dione 2	C18 H14 Cl2 F3 N3 O3	448,23	19,9